

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología



TESIS DOCTORAL

Rentabilidad diagnóstica del análisis colorimétrico papila y correlación con tomografía de coherencia óptica del dominio espectral y tomografía láser confocal en glaucoma e hipertensión ocular

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Ignacio Rodríguez Uña

Directores

**Julián García Feijoo
Carmen Dora Méndez Hernández**

Madrid, 2017

TESIS DOCTORAL

**Rentabilidad Diagnóstica del Análisis
Colorimétrico Papilar y Correlación con
Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio
Espectral y Tomografía Láser Confocal en
Glaucoma e Hipertensión Ocular**



Ignacio Rodríguez Uña

Programa de Doctorado en Ciencias de la Visión
Memoria para optar al grado de Doctor en Medicina

Universidad Complutense De Madrid
Facultad de Medicina
Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología



**RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA DEL ANÁLISIS
COLORIMÉTRICO PAPILAR Y CORRELACIÓN CON
TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DE DOMINIO
ESPECTRAL Y TOMOGRAFÍA LÁSER CONFOCAL EN
GLAUCOMA E HIPERTENSIÓN OCULAR**

Ignacio Rodríguez Uña

TESIS DOCTORAL

Programa de Doctorado en Ciencias de la Visión
Memoria para optar al grado de Doctor en Medicina

Madrid, 2016

RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA DEL ANÁLISIS COLORIMÉTRICO PAPILAR Y CORRELACIÓN CON TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DE DOMINIO ESPECTRAL Y TOMOGRAFÍA LÁSER CONFOCAL EN GLAUCOMA E HIPERTENSIÓN OCULAR



Ignacio Rodríguez Uña

TESIS DOCTORAL

Programa de Doctorado en Ciencias de la Visión

Directores

VºBº

Una firma manuscrita en tinta azul, con un estilo fluido y moderno.

Julián García Feijoo

Catedrático
Oftalmología

Una firma manuscrita en tinta azul, con un estilo más formal y estructurado.

Carmen D. Méndez Hernández

Profesora Asociada
Oftalmología

Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología
FACULTAD DE MEDICINA. **Universidad Complutense de Madrid**
SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA. **Hospital Clínico San Carlos de Madrid**

2016 UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Diseño de portada: Ignacio Rodríguez

INFORME DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS

Julián García Feijoo

Catedrático de Oftalmología. Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología de la Universidad Complutense de Madrid.

Jefe de Servicio de Oftalmología. Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

y

Carmen Dora Méndez Hernández

Doctora en Medicina. Profesora Asociada. Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología de la Universidad Complutense de Madrid.

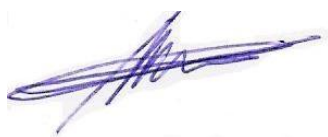
Facultativo Especialista de Área. Servicio de Oftalmología. Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

CERTIFICAN

Que la presente memoria de Tesis titulada **“Rentabilidad diagnóstica del análisis colorimétrico papilar y correlación con tomografía de coherencia óptica de dominio espectral y tomografía láser confocal en glaucoma e hipertensión ocular”** ha sido realizada bajo nuestra dirección por D. Ignacio Rodríguez Uña desde el año 2012 en el Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, para optar al grado de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid. Hacemos constar que el citado Proyecto de Tesis reúne todos los requisitos necesarios para su defensa y aprobación.

Y, para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en

Madrid, a veinte de Octubre del dos mil quince.



AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Ignacio y M^a Asunción, por inculcarme esa dedicación y entrega al verdadero fin de nuestra profesión: nuestros pacientes. Vuestro cariño, comprensión y apoyo incondicionales son impagables. Gracias infinitas.

A mis hermanos, Jesús Miguel, Asun y Ana, por todo el tiempo compartido y también por el que no os he dedicado. Gracias por estar siempre ahí. La familia es lo más importante.

A mis abuelos, M^a Asunción, Agustín, Saturnina y Miguel. Por enseñarme que siempre hay que caminar hacia adelante sin dar ni un paso atrás. Soy lo que soy también gracias a vosotros.

Al Prof. Julián García Feijoo, director de esta tesis, por transmitirme esa gran vocación docente e investigadora.

A la Dra. Carmen Méndez Hernández, mi directora de tesis y amiga, por ser mi maestra en la Oftalmología y en la vida.

Al Dr. Luis Fernández-Vega Cueto, el mejor amigo que se puede tener, por acompañarme todos estos años y querer que te siga acompañando. Nunca me has dado por perdido y quiero que sepas que esta tesis es tuya también. Nos unen lazos más fuertes que los oftalmológicos.

Al Prof. Luis Fernández-Vega Sanz, mi mentor, y toda su familia por sus orientaciones desde el primer día y su confianza ciega. Os debo mucho y os considero mi segunda familia.

Al Prof. Julián García Sánchez, uno de los padres del glaucoma en nuestro país, por sus primeras enseñanzas en mi andadura por la Oftalmología.

Al Prof. Manuel González de la Rosa, por inspirar esta tesis con sus ingenios científicos y su incansable espíritu emprendedor.

A la Dra. Cristina Fernández, por su inagotable paciencia y su constante buen humor.

Al Dr. Omar Rayward, por inculcarme ese espíritu de incesante búsqueda de la excelencia. Esta tesis tiene mucho de ti.

Al Dr. Antonio Ferreras por sus orientaciones, su ayuda desinteresada y el gran espíritu docente que le caracteriza.

A los miembros del Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, en especial a mis compañeros residentes mayores y menores. He aprendido de todos y cada uno de vosotros. Un sentido agradecimiento a mis compañeras de promoción y amigas: Cristina, Elisa, Laura, Martha y Mercedes. Siempre seremos un gran equipo.

Y por supuesto, gracias a ti, Virginia, por ser mi faro en los momentos difíciles y el equilibrio perfecto en mi vida. Todo mi trabajo y mi incansable esfuerzo son tuyos también. Te quiero y te requiero.

ABREVIATURAS

1. μm – micras
2. ANOVA – Análisis de la varianza
3. ANR – Anillo neurorretiniano
4. asb – Apostilbio
5. AUC – Área bajo la curva
6. CFNR – Capa de fibras nerviosas de la retina
7. CGR – Células ganglionares retinianas
8. CV – Campo visual
9. D – Dioptría
10. dB – Decibelio
11. DM – Defecto medio de la perimetría
12. DE – Desviación estándar
13. E – Especificidad
14. E/P – Cociente excavación-disco papilar
15. GCS – Glaucoma Crónico Simple
16. GDF – “Glaucoma Discriminant Function” (Función Discriminante de Glaucoma)
17. GNT – Glaucoma normotensivo
18. GPAA – Glaucoma Primario de Ángulo Abierto
19. GPA – Glaucoma Probability Score
20. Hb – Hemoglobina
21. HRT – Tomógrafo Retiniano de Heidelberg
22. HTA – Hipertensión arterial
23. HTO – Hipertenso ocular
24. KMO – Estadístico de Kaiser-Meyer-Olkin
25. LV – Varianza de pérdida
26. NFL – Capa de fibras nerviosas de la retina
27. OCT – Tomógrafo de Coherencia Óptica
28. PIO – Presión intraocular
29. PPO – Presión de perfusión ocular
30. r – Coeficiente de correlación
31. ROC – “Receiver Operating Characteristic” (Curvas de rendimiento diagnóstico)
32. RNR – Rodete neurorretiniano
33. S – Sensibilidad
34. SD-OCT – “Spectral Domain OCT” (OCT de dominio spectral)
35. SITA – Swedish Interactive Thresholding Algorithm
36. SM – Sensibilidad Media
37. TA – Tensión arterial
38. TOP – Perimetría Orientada por Tendencias
39. VP – Varianza de pérdida

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	11
ABREVIATURAS	12
ÍNDICE	13
RESUMEN	16
ABSTRACT	23
DIVULGACIÓN CIENTÍFICA	29
PRINCIPALES APORTACIONES DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL	31
1. INTRODUCCIÓN	33
1.1. GENERALIDADES Y EPIDEMIOLOGÍA DEL GLAUCOMA.....	33
1.2. CLASIFICACIÓN DE LOS GLAUCOMAS	37
1.3. GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO	41
1.4. FACTORES DE RIESGO DEL GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO	44
1.5. FISIOPATOLOGÍA DEL GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO	52
1.5.1. FISIOLÓGÍA DEL HUMOR ACUOSO.....	52
1.5.2. FISIOLÓGÍA DE LA PAPILA DEL NERVIO ÓPTICO	55
1.5.3. FLUJO SANGUÍNEO OCULAR	64
1. 6. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE GLAUCOMA.....	70
1.6.1. ESTUDIO DEL ÁNGULO IRIDO-CORNEAL	70
1.6.2. PRESIÓN INTRAOCULAR.....	72
1.6.3. EXPLORACIÓN ESTEREOSCÓPICA DEL NERVIO ÓPTICO Y DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS	77
1.6.4. ESTUDIO DEL CAMPO VISUAL	81
1.6.5. ESTUDIOS ELECTROFISIOLÓGICOS.....	92
1.6.6. ESTUDIO ESTRUCTURAL DE LA PAPILA DEL NERVIO ÓPTICO Y CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS	93
1.6.7. ESTUDIO DE LA PERFUSIÓN PAPILAR Y RETINIANA	116
2. JUSTIFICACIÓN.....	143
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	147
3.1. HIPÓTESIS	147

3.2. OBJETIVOS	148
4. MATERIAL Y MÉTODO	149
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA	149
4.1.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	149
4.1.2. CONSENTIMIENTO INFORMADO	150
4.1.3. SELECCIÓN DE LA MUESTRA	151
4.2. PROTOCOLO EXPLORATORIO	154
4.3. METODOLOGÍA DE LAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	158
4.3.1. PERIMETRÍA AUTOMATIZADA CONVENCIONAL	158
4.3.2. RETINOGRAFÍA	159
4.3.3. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (SPECTRALIS SD-OCT)	161
4.3.4. TOMOGRAFÍA DE LÁSER CONFOCAL DE BARRIDO (HRT-III).....	164
4.3.5. ANÁLISIS COLORIMÉTRICO PAPILAR	166
4.4. CREACIÓN DE LA BASE DE DATOS	176
4.5. ESTADÍSTICA	179
4.5.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	179
4.5.2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA	179
5. RESULTADOS	187
5.1. CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LA POBLACIÓN	187
5.1.1. DATOS DEMOGRÁFICOS	189
5.1.2. RESULTADOS TENSIONALES	192
5.2. RESULTADOS DE LOS DISPOSITIVOS DIAGNÓSTICOS	193
5.2.1. RESULTADOS DE LA PERIMETRÍA AUTOMATIZADA	193
5.2.2. RESULTADOS DE OCT	194
5.2.3. RESULTADOS DE HRT	197
5.2.4. RESULTADOS DE LA COLORIMETRÍA FOTOGRÁFICA	201
5.3. ANÁLISIS FACTORIAL EN LA PERIMETRÍA AUTOMATIZADA	222
5.4. ESTUDIO DE CORRELACIÓN	227
5.4.1. CORRELACIONES GLOBALES	227
5.4.2. CORRELACIONES SECTORIALES	236
5.5. ESTUDIO DE CAPACIDAD DIAGNÓSTICA	250
5.5.1. PARÁMETROS COLORIMÉTRICOS GLOBALES	251

5.5.2. PARÁMETROS COLORIMÉTRICOS SECTORIALES	255
5.5.3. CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LOS DEMÁS MÉTODOS ESTUDIADOS Y COMPARACIÓN CON LA COLORIMETRÍA.....	257
5.6. ESTUDIO DE LA PRESIÓN DE PERFUSIÓN OCULAR	267
6. DISCUSIÓN	269
6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	269
6.2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA	270
6.3. METODOLOGÍA.....	275
6.4. RESULTADOS DE PIO, TA Y PPO.....	290
6.5. RESULTADOS DE LOS DISPOSITIVOS DIAGNÓSTICOS	292
6.5.1. RESULTADOS DE LA PERIMETRÍA.....	292
6.5.2. RESULTADOS DE OCT	294
6.5.3. RESULTADOS DE HRT	296
6.5.4. RESULTADOS DE LA COLORIMETRÍA	299
6.6. ANÁLISIS FACTORIAL EN LA PERIMETRÍA AUTOMATIZADA	309
6.7. ESTUDIO DE CORRELACIÓN	313
6.7.1. CORRELACIONES GLOBALES	316
6.7.2. CORRELACIONES SECTORIALES	323
6.8. ESTUDIO DE CAPACIDAD DIAGNÓSTICA	333
6.8.1. PARÁMETROS COLORIMÉTRICOS GLOBALES	333
6.8.2. PARÁMETROS COLORIMÉTRICOS SECTORIALES	335
6.8.3. CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LOS DEMÁS MÉTODOS ESTUDIADOS Y COMPARACIÓN CON LA COLORIMETRÍA.....	336
6.9. ESTUDIO DE LA PRESIÓN DE PERFUSIÓN OCULAR	348
6.10. LIMITACIONES.....	352
6.11. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	354
6.12. REFLEXIONES FINALES	356
7. CONCLUSIONES.....	359
BIBLIOGRAFÍA	361
ANEXOS.....	385

RESUMEN

□ INTRODUCCIÓN

El glaucoma es una enfermedad multifactorial que constituye una de las principales causas de ceguera en países industrializados y cuya fisiopatología aún no se conoce completamente. Se sabe que el glaucoma engloba un grupo de neuropatías ópticas de origen multigénico y multifactorial, caracterizadas por una degeneración progresiva del nervio óptico, la muerte de las células ganglionares de la retina y la pérdida de campo visual. Sin embargo, a pesar del gran número de publicaciones científicas e investigaciones llevadas a cabo en las últimas décadas, su patogénesis no ha sido descrita de forma precisa y detallada.

Dentro de los glaucomas, la forma más frecuente es el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA), cuyo principal factor de riesgo es la presión intraocular (PIO). La PIO desempeña un papel relevante en el establecimiento y progresión de la enfermedad y representa el único parámetro sobre el que es posible actuar a través de los diversos tratamientos disponibles en la actualidad. Sin embargo, la disregulación del flujo sanguíneo ocular con la consiguiente hipoxia tisular, secundaria a la elevación de la PIO o independientemente de ella, se ha implicado recientemente como un componente del mecanismo patogénico de la degeneración del nervio óptico y de la pérdida de células ganglionares retinianas en el glaucoma. El flujo ocular está disminuido en los glaucomas normotensivos y en aquellos GPAA que progresan a pesar de la reducción de PIO. Además, existe correlación entre la progresión campimétrica y las variables hemodinámicas retrobulbares. Muchos pacientes con glaucoma muestran alteraciones vasculares tales como vasoespasmo, hipotensión sistémica, defectos angiográficos de perfusión vascular y alteraciones en los parámetros de flujo sanguíneo que pueden conllevar una reducción de la perfusión vascular de la papila del nervio óptico y la retina.

Por tanto, la adecuada evaluación de la perfusión de la papila del nervio óptico podría facilitar la detección precoz del establecimiento del glaucoma, una patología en la que el diagnóstico temprano es crucial para establecer un tratamiento efectivo. Con respecto a las técnicas utilizadas para medir el flujo sanguíneo ocular (Doppler color, oftalmoscopia confocal láser, angiografía fluoresceínica y con verde de indocianina, flujometría láser, flujometría Doppler láser y oximetría fotográfica retiniana), la mayoría de ellos no se utiliza habitualmente en la práctica clínica. Numerosos estudios se han encaminado a intentar medir el volumen de

sangre en el tejido papilar mediante reflectometría, determinar la saturación de oxígeno de la hemoglobina (Hb) mediante espectrofotometría, etc. Sin embargo, con el fin de obtener información fiable sobre la perfusión del nervio óptico, no solo se necesita la evaluación del grado de saturación de oxígeno de la Hb, sino también y preferiblemente la cantidad de Hb presente en la papila. Aunque la cantidad de Hb papilar no puede medirse directamente, la perfusión del nervio óptico, como la de cualquier otro tejido, depende de tres factores: la velocidad del flujo sanguíneo, el contenido de Hb y la saturación de oxígeno de la sangre.

La posibilidad de determinar el estado de la perfusión en el nervio óptico mediante el análisis colorimétrico de la papila no se ha considerado anteriormente. El programa Laguna ON_hE (“Optic Nerve Hemoglobin”), utilizado en este trabajo, es un nuevo método que permite medir topográficamente los niveles de Hb papilar utilizando fotografías convencionales del fondo de ojo que compensan determinadas variables, tales como la absorción cristalina o la difusión de la luz. Este dispositivo aporta una medida rápida, no invasiva, cuantitativa y reproducible de la Hb papilar.

❑ OBJETIVOS

1. Determinar la capacidad diagnóstica del dispositivo de colorimetría fotográfica Laguna ON_hE en pacientes con hipertensión ocular y glaucoma primario de ángulo abierto y compararla con la de otras herramientas de diagnóstico estructural en glaucoma.
2. Evaluar la relación entre la colorimetría fotográfica y la perimetría blanco-blanco, de forma global y sectorial.
3. Estudiar las correlaciones existentes entre Laguna ON_hE, OCT Spectralis y HRT-III en pacientes hipertensos oculares y con glaucoma en distintos estadios de gravedad.
4. Evaluar la correlación entre el espesor de la CFNR peripapilar determinado mediante OCT de dominio espectral y la cantidad de Hb en los distintos sectores papilares analizados, en la población total y según el nivel de daño funcional.
5. Determinar las diferencias en la cantidad de hemoglobina papilar, global y por sectores, en distintos estadios de gravedad del glaucoma primario de ángulo abierto.
6. Estudiar la relación entre la presión de perfusión ocular y la cantidad de hemoglobina papilar en el glaucoma primario de ángulo abierto.

❑ MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal en el que se compararon dos herramientas de diagnóstico estructural en glaucoma, tomografía de coherencia óptica (OCT Spectralis) y microscopía láser confocal (HRT-III), y el nuevo procedimiento de análisis colorimétrico papilar Laguna ON_hE, entre sí y frente a la perimetría blanco-blanco Octopus TOP G1 (“gold standard”), en pacientes con hipertensión ocular (HTO) y GPAA.

La muestra global se distribuyó en cinco subgrupos de estudio: controles sanos, HTO, glaucoma incipiente, glaucoma moderado y glaucoma avanzado. Los glaucomas de la muestra se clasificaron en grupos de gravedad atendiendo al defecto medio (DM).

Se realizó un análisis factorial para obtener grupos de puntos umbral del campo visual relacionados entre sí. En el análisis de correlaciones se calculó el coeficiente de correlación Rho de Spearman entre las variables a estudio. Se calcularon diferentes correlaciones, globales y sectoriales, entre los parámetros obtenidos con los dispositivos diagnósticos estudiados (campimetría OCTOPUS, Laguna ON_hE, OCT Spectralis y HRT-III), en la muestra total, en GPAA y también según el estadio de la enfermedad (glaucoma incipiente, moderado y avanzado). Para determinar la capacidad de los diversos dispositivos utilizados para diagnosticar glaucoma se estimaron las curvas de rendimiento diagnóstico (ROC: “Receiver operating characteristics”, Característica Operativa del Receptor). Se calcularon los índices de validez: sensibilidad (S) y especificidad (E) y en todos los casos se calculó el intervalo de confianza al 95%. Se realizó una comparación estadística de las áreas bajo las curvas (AUC) ROC según el método descrito por Hanley y McNeil, para determinar si existían diferencias significativas entre ellas. Se determinaron las diferencias en la cantidad de Hb entre grupos (t Student).

❑ RESULTADOS

La muestra total estudiada incluyó un total de 150 ojos, de 150 sujetos: 64 hombres (42,67 %) y 86 mujeres (57,33 %), con edades comprendidas entre 50 y 85 años (edad media 68,17 ± 9,63 años). 76 (50,67%) de los ojos explorados fueron ojos derechos y 74 (49,33%) fueron ojos izquierdos. 61 (40,67%) de los ojos explorados fueron ojos fágicos y 89 (59,33%) fueron pseudofágicos.

Los resultados del estudio de correlaciones globales entre dispositivos diagnósticos en el grupo de GPAA se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Coeficientes de correlación (Spearman) entre los parámetros globales estudiados en el grupo de GPAA.

	GDF	C/D estimado	Hb 8 y 20	Hb total	DM	LV	SM
C/D estimado	-0,99**						
Hb 8 y 20	0,96**	-0,92**					
Hb total	0,88**	-0,81**	0,96**				
DM	-0,41**	0,43**	-0,36**	-0,28**			
LV	-0,10	0,13	-0,03	0,02	0,56*		
SM	0,39**	-0,41**	0,33**	0,26*	-0,10**	-0,38*	
Área del disco	-0,20	0,19	-0,21*	-0,14	0,09	-0,05	-0,10
Área ANR	0,27*	-0,27**	0,25*	0,17	-0,27*	-0,14	0,27*
Área E/P	-0,38**	0,38**	-0,37**	-0,28**	0,31**	0,04	-0,32**
Área ANR/P	0,40**	-0,40**	0,39**	0,30**	-0,27*	-0,03	0,28**
Volumen ANR	0,23*	-0,23*	0,22*	0,13	-0,19	-0,08	0,21*
E/P vertical	-0,47**	0,47**	-0,48**	-0,40**	0,40**	0,09	-0,38**
GPS	-0,44**	0,44**	-0,39**	-0,32**	0,30**	0,07	-0,27**
Esp. CFNR OCT	0,46**	-0,48**	0,42**	0,35**	-0,61**	-0,26*	0,61**

ANR: Anillo neuroretiniano. C/D: Índice excavación/papila. CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina. E: excavación papilar. GPS: Glaucoma Probability Score. P: papila del nervio óptico.

*p<0,05; ** p< 0,01

Los resultados del estudio de correlaciones sectoriales entre Laguna ON_E y los demás dispositivos diagnósticos en el grupo de GPAA se muestran en las siguientes tablas (2 y 3):

Tabla 2. Coeficientes de correlación sectoriales (Spearman) entre la cantidad de Hb en los sectores papilares determinados por Laguna ON_E (Hb) y los sectores de OCT, en el grupo de GPAA.

Hb/OCT GPAA	Hb sector nasal (1,2,3)	Hb sector nasal/inf (4,5,6)	Hb sector inferior (7,8,9)	Hb sector temp/inf (10,11,12)	Hb sector temporal (13,14,15)	Hb sector temp/sup (16,17,18)	Hb sector superior (19,20,21)	Hb sector nasal/sup (22,23,24)
Temp/Sup	0,178 p=0,094	0,162 p=0,128	0,307** p=0,003	0,261* p=0,013	0,279** p=0,008	0,319** p=0,002	0,268* p=0,011	0,187 p=0,077
Superior	0,332** p=0,001	0,209* p=0,049	0,263* p=0,012	0,286** p=0,006	0,319** p=0,002	0,411** p<0,001	0,357** p=0,001	0,312** p=0,003
Nasal/Sup	0,431** p<0,001	0,279** p=0,008	0,323** p=0,002	0,294** p=0,005	0,326** p=0,002	0,410** p<0,001	0,396** p<0,001	0,429** p<0,001
Nasal	0,333** p=0,001	0,237* p=0,025	0,300** p=0,004	0,292** p=0,005	0,305** p=0,003	0,361** p<0,001	0,339** p=0,001	0,339** p=0,001
Nasal/Inf	0,224* p=0,034	0,123 p=0,247	0,210* p=0,047	0,232* p=0,028	0,228* p=0,031	0,278** p=0,008	0,285** p=0,006	0,272** p=0,009
Inferior	0,166 p=0,117	0,089 p=0,404	0,250* p=0,017	0,201 p=0,057	0,134 p=0,207	0,200 p=0,059	0,233* p=0,027	0,191 p=0,071
Temp/Inf	0,053 p=0,622	0,079 p=0,458	0,241* p=0,022	0,207 p=0,050	0,124 p=0,245	0,114 p=0,285	0,103 p=0,332	0,047 p=0,659
Temporal	0,067 p=0,530	0,103 p=0,336	0,193 p=0,068	0,160 p=0,133	0,173 p=0,103	0,175 p=0,100	0,144 p=0,176	0,088 p=0,410
Global	0,309** p=0,003	0,213* p=0,044	0,355** p=0,001	0,335** p=0,001	0,323** p=0,002	0,386** p<0,001	0,366** p<0,001	0,324** p=0,002

*p<0,05; ** p< 0,01

Tabla 3. Coeficientes de correlación sectoriales (Spearman) entre la cantidad de Hb en los sectores papilares determinados por Laguna ON_hE (Hb) y los sectores del campo visual (CV) obtenidas por el análisis factorial, en el grupo de GPAA.

Hb/CV GPAA	Hb sector nasal (1,2,3)	Hb sector nasal/inf (4,5,6)	Hb sector inferior (7,8,9)	Hb sector temp/inf (10,11,12)	Hb sector temporal (13,14,15)	Hb sector temp/sup (16,17,18)	Hb sector superior (19,20,21)	Hb sector nasal/sup (22,23,24)
Sector S1	0,171 p=0,108	0,124 p=0,246	0,257* p=0,015	0,102 p=0,337	0,143 p=0,179	-	-	-
Sector S2	0,169 p=0,111	0,125 p=0,242	0,249* p=0,018	0,142 p=0,181	0,150 p=0,157	-	-	-
Sector S3	0,240* p=0,023	0,187 p=0,078	0,230* p=0,029	0,241* p=0,022	0,254* p=0,016	-	-	-
Sector S4	0,244* p=0,020	0,157 p=0,140	0,230* p=0,029	0,176 p=0,097	0,072 p=0,499	-	-	-
Sector I1	0,253* p=0,016	-	-	-	0,263* p=0,012	0,332** p=0,001	0,287* p=0,006	0,224* p=0,034
Sector I2	0,276** p=0,008	-	-	-	0,222* p=0,036	0,298** p=0,004	0,281** p=0,007	0,245* p=0,020
Sector I3	0,262* p=0,013	-	-	-	0,227* p=0,032	0,273** p=0,009	0,283** p=0,007	0,239* p=0,023
Sector I4	0,269* p=0,010	-	-	-	0,283** p=0,007	0,325** p=0,002	0,317** p=0,002	0,253* p=0,016
Sector I5	0,316** p=0,002	-	-	-	0,341** p=0,001	0,381** p<0,001	0,366** p<0,001	0,312** p=0,003
Sector I6	0,240* p=0,023	-	-	-	0,272** p=0,010	0,288** p=0,006	0,308** p=0,003	0,257* p=0,015

*p<0,05; ** p< 0,01

El mapa resultante del estudio de correlaciones sectoriales entre Laguna ON_hE y la campimetría en la muestra global se muestra en la figura 1:

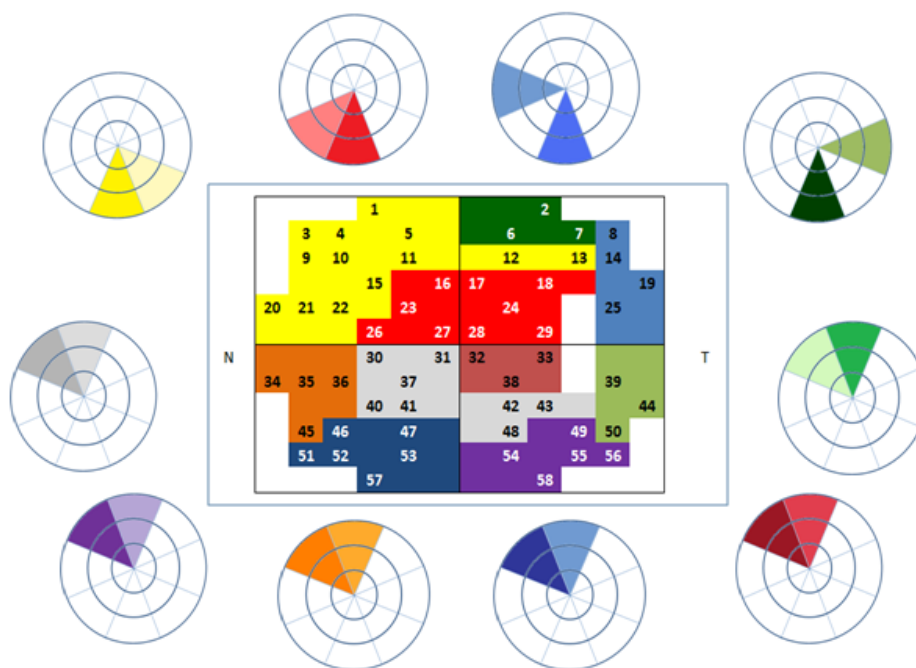


Figura 1. Relación entre las regiones de puntos del campo visual obtenidas por el análisis factorial (4 regiones para el hemisferio superior y 6 regiones para el hemisferio inferior) y la cantidad de Hb en los diferentes sectores papilares medida mediante Laguna ON_hE en la muestra total. Cuanto más fuerte es la correlación entre estructura y función, más marcado es el color de los segmentos del mapa.

La comparación entre las capacidades diagnósticas (AUC) de los principales parámetros de los diversos dispositivos estudiados en este trabajo se muestra en la tabla 4 y en la figura 2.

Tabla 4. Comparación del AUC, sensibilidad y especificidad de los parámetros que mejor discriminaron entre controles y pacientes con glaucoma.

Parámetro	AUC	EE	p	S (%)	E (%)	P. C. Ópt.	IC al 95%	
							Lím. inferior	Lím. superior
GDF-Hb	0,957	0,018	<0,001	80,00	100,00	-6,50	0,922	0,992
CFNR-OCT	0,870	0,032	<0,001	72,20	83,33	84,00	0,807	0,933
GPS-HRT-III	0,844	0,036	<0,001	73,33	83,33	0,64	0,773	0,914
E/P vertical-HRT-III	0,807	0,039	<0,001	70,00	80,00	0,56	0,731	0,884
Área E/P-HRT-III	0,786	0,042	<0,001	67,80	90,00	0,40	0,704	0,868

Se indican los puntos de corte óptimos (P. C. Ópt.) para la mejor sensibilidad (S) y especificidad (E).

CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina. EE: error estándar del AUC. E/P: índice excavación/papila. GPS: Glaucoma Probability Score. IC: intervalo de confianza.

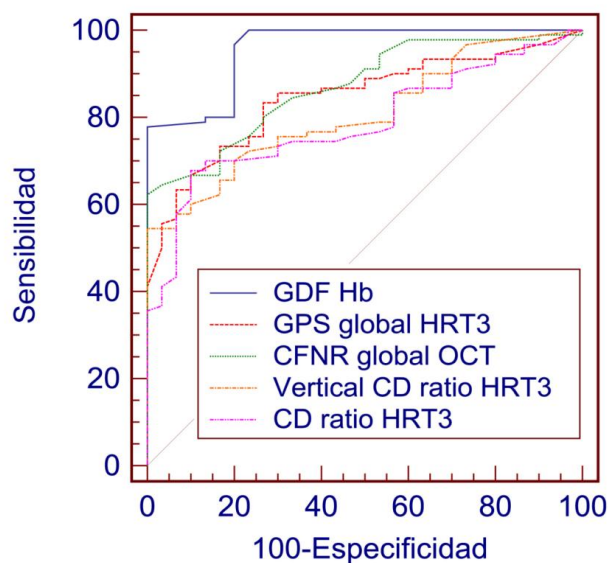


Figura 2. Comparación gráfica de las curvas ROC de los parámetros de los diversos dispositivos estudiados que mejor discriminaron entre controles y pacientes con glaucoma.

❑ CONCLUSIONES

1. La capacidad diagnóstica del dispositivo de colorimetría fotográfica Laguna ON_hE en hipertensión ocular y glaucoma es similar a la de OCT Spectralis y HRT-III, siendo GDF el parámetro global con mejor rentabilidad diagnóstica.
2. Existe una correlación moderada entre el campo visual y la cantidad de Hb papilar, siendo esta asociación mayor entre el sector temporal/superior de colorimetría y el sector nasal/inferior de la perimetría.
3. Los parámetros globales aportados por la colorimetría presentan buena correlación con los parámetros clínicamente más relevantes de OCT y HRT en hipertensión ocular y en distintos estadios de gravedad de glaucoma.
4. En los pacientes con glaucoma, existe una correlación moderada-fuerte entre los sectores de la CFNR peripapilar y los sectores de Hb papilar, siendo esta correlación mayor en los sectores superiores y en los casos con glaucoma moderado.
5. Existe una reducción en la cantidad de Hb papilar global y en cada uno de los sectores papilares analizados a medida que avanza el estadio de gravedad del glaucoma. Los sectores donde las diferencias son más marcadas son los sectores superiores.
6. La asociación entre presión de perfusión ocular y colorimetría en sujetos con glaucoma primario de ángulo abierto se puede describir mediante una ecuación polinómica.

ABSTRACT

□ INTRODUCTION

Glaucoma is a multifactorial disease and its precise pathogenesis, despite extensive research, remains unknown. Glaucoma refers to a group of diseases that have a characteristic optic neuropathy in common. Glaucoma is an important cause of blindness and the ganglion cell death seen in glaucomatous optic neuropathy may be mediated by many factors. Intraocular pressure (IOP) is considered the main risk factor for the development and progression of glaucoma and it is the only treatable risk factor.

However, alterations in ocular blood flow have become increasingly implicated in primary open angle glaucoma (POAG) disease pathology. Dysregulation of blood flow with subsequent tissue hypoxia has been implicated as a component of the pathogenic mechanisms of optic nerve degeneration and retinal ganglion cell loss in glaucoma. Many patients with glaucoma also show vascular alterations such as vasospasm, systemic hypotension, angiographic vascular perfusion defects and modified blood flow variables, which could lead to a diminished blood supply to the optic nerve head (ONH) and retina. Tissue perfusion clearly depends on blood volume to the same extent or even more than its degree of oxygenation, whose reduction in glaucoma is moderate.

Therefore, adequate assessment of perfusion of the ONH could facilitate the early detection of the establishment of glaucoma, a disease where early diagnosis is crucial to establish an effective treatment. Regarding the techniques used to measure ocular blood flow (color Doppler imaging, confocal scanning laser ophthalmoscopic, angiography with fluorescein and indocyanine green dye, laser blood flowmetry, scanning laser Doppler flowmetry, and retinal photographic oximetry), most of them are not used in day-to-day clinical practice. To our knowledge, the measurement of blood volume in ONH tissue has only been attempted by a few investigators using spectrophotometric analysis of the ONH, reflectometry, etc.

However, in order to obtain reliable information on optic nerve perfusion, we need to assess not only the degree of hemoglobin (Hb) oxygen saturation, but also and preferably the amount of Hb in the optic nerve. Although the amount of Hb papillary cannot be measured directly, the

optic nerve perfusion basically depends on three factors: Hb content, blood flow rate and oxygen saturation.

The possibility of assessing the perfusion in the ONH by a colorimetric analysis has not been previously considered. Laguna ON_hE (“Optic Nerve Hemoglobin”) program topographically measures the amount of Hb at the ONH using conventional fundus photographs, compensating for lens absorption and diffusion as well as changes in the intensity and spectral composition of the light used for illumination. It is a non-invasive method, relatively easy and not expensive to apply.

❑ OBJECTIVES

- 1. To determine the diagnostic power of the colorimetry photographic device Laguna ON_hE in ocular hypertension and primary open angle glaucoma patients, and compare it with other structural diagnostic methods.*
- 2. To assess the relationship between photographic colorimetry and perimetry in primary open angle glaucoma patients.*
- 3. To study the correlations between Laguna ON_hE, Spectralis OCT and HRT-III in ocular hypertension patients and glaucoma patients at different stages of severity.*
- 4. To assess the correlation between the retinal nerve fiber layer thickness, measured by spectral domain OCT, and the amount of Hb in the different sectors of the optic nerve head.*
- 5. To determine the differences in the overall and sectorial amount of optic nerve head hemoglobin in different stages of severity of primary open angle glaucoma.*
- 6. To study the relationship between ocular perfusion pressure and the amount of hemoglobin in the optic disc in primary open angle glaucoma patients.*

❑ MATERIALS AND METHOD

The present cross-sectional study was designed to compare the capacity of Laguna ON_hE to diagnose glaucoma with that of OCT, HRT and perimetry (gold standard), in patients with ocular hypertension (OHT) and POAG. Participating POAG patients were divided into severity

subgroups according to perimetry mean defect as having: incipient, moderate and advanced glaucoma.

Hypertensive, glaucomatous and healthy eyes were evaluated using Octopus TOP G1 perimetry, Spectralis OCT, HRT-III and non-mydratic retinography of the ONH. The amount of ONH Hb was measured using Laguna ON_hE software.

A factorial analysis was designed to assess clusters of visual field threshold points. Spearman correlations were calculated between structural parameters, functional parameters and colorimetry. The areas under the receiver operating characteristic curves (AUCs) were calculated for all parameters of every test. The differences in ONH Hb between groups were assessed (t-test).

RESULTS

150 eyes of 150 subjects were prospectively and consecutively recruited for the study: 30 healthy eyes, 30 OHT eyes and 90 glaucomatous eyes (30 incipient, 30 moderate and 30 advanced glaucomas). Overall correlations among the different diagnostic methods in the POAG population are provided in table 1.

Table 1. Overall correlations (Spearman) among the different diagnostic methods, in the POAG group.

	GDF	C/D	Hb 8 & 20	Global Hb	MD	LV	MS
C/D	-0,99**						
Hb 8 & 20	0,96**	-0,92**					
Global Hb	0,88**	-0,81**	0,96**				
MD	-0,41**	0,43**	-0,36**	-0,28**			
LV	-0,10	0,13	-0,03	0,02	0,56*		
MS	0,39**	-0,41**	0,33**	0,26*	-0,10**	-0,38*	
Disc area	-0,20	0,19	-0,21*	-0,14	0,09	-0,05	-0,10
Rim area	0,27*	-0,27**	0,25*	0,17	-0,27*	-0,14	0,27*
C/D area ratio	-0,38**	0,38**	-0,37**	-0,28**	0,31**	0,04	-0,32**
Rim/disc area ratio	0,40**	-0,40**	0,39**	0,30**	-0,27*	-0,03	0,28**
Rim volumen	0,23*	-0,23*	0,22*	0,13	-0,19	-0,08	0,21*
Vert. C/D ratio	-0,47**	0,47**	-0,48**	-0,40**	0,40**	0,09	-0,38**
GPS	-0,44**	0,44**	-0,39**	-0,32**	0,30**	0,07	-0,27**
RFNL thickness	0,46**	-0,48**	0,42**	0,35**	-0,61**	-0,26*	0,61**

C/D, cup-to-disc ratio; GDF, glaucoma discrimination function; LV, loss of variance; MD, mean defect; MS, mean sensitivity; RNFL, retinal nerve fiber layer.

*p<0,05; ** p< 0,01

Sectorial correlations among Laguna ON_hE and the different diagnostic methods in the POAG population are shown in tables below (2 and 3):

Table 2. Sectorial correlations (Spearman) among the amount of Hb in the ONH sectors and OCT sectors, in the POAG group.

Hb/OCT POAG	nasal Hb sector (1,2,3)	nasal/inf Hb sector (4,5,6)	inferior Hb sector (7,8,9)	temp/inf Hb sector (10,11,12)	temporal Hb sector (13,14,15)	temp/sup Hb sector (16,17,18)	superior Hb sector (19,20,21)	nasal/sup Hb sector (22,23,24)
Temp/Sup	0,178 p=0,094	0,162 p=0,128	0,307** p=0,003	0,261* p=0,013	0,279** p=0,008	0,319** p=0,002	0,268* p=0,011	0,187 p=0,077
Superior	0,332** p=0,001	0,209* p=0,049	0,263* p=0,012	0,286** p=0,006	0,319** p=0,002	0,411** p<0,001	0,357** p=0,001	0,312** p=0,003
Nasal/Sup	0,431** p<0,001	0,279** p=0,008	0,323** p=0,002	0,294** p=0,005	0,326** p=0,002	0,410** p<0,001	0,396** p<0,001	0,429** p<0,001
Nasal	0,333** p=0,001	0,237* p=0,025	0,300** p=0,004	0,292** p=0,005	0,305** p=0,003	0,361** p<0,001	0,339** p=0,001	0,339** p=0,001
Nasal/Inf	0,224* p=0,034	0,123 p=0,247	0,210* p=0,047	0,232* p=0,028	0,228* p=0,031	0,278** p=0,008	0,285** p=0,006	0,272** p=0,009
Inferior	0,166 p=0,117	0,089 p=0,404	0,250* p=0,017	0,201 p=0,057	0,134 p=0,207	0,200 p=0,059	0,233* p=0,027	0,191 p=0,071
Temp/Inf	0,053 p=0,622	0,079 p=0,458	0,241* p=0,022	0,207 p=0,050	0,124 p=0,245	0,114 p=0,285	0,103 p=0,332	0,047 p=0,659
Temporal	0,067 p=0,530	0,103 p=0,336	0,193 p=0,068	0,160 p=0,133	0,173 p=0,103	0,175 p=0,100	0,144 p=0,176	0,088 p=0,410
Global	0,309** p=0,003	0,213* p=0,044	0,355** p=0,001	0,335** p=0,001	0,323** p=0,002	0,386** p<0,001	0,366** p<0,001	0,324** p=0,002

p<0,05; ** p< 0,01

Table 3. Sectorial correlation coefficient (Spearman) among the amount of Hb in the different ONH sectors and the visual field (VF) sectors from the factorial analysis, in the POAG group.

Hb/VF POAG	nasal Hb sector (1,2,3)	nasal/inf Hb sector (4,5,6)	inferior Hb sector (7,8,9)	temp/inf Hb sector (10,11,12)	temporal Hb sector (13,14,15)	temp/sup Hb sector (16,17,18)	superior Hb sector (19,20,21)	nasal/sup Hb sector (22,23,24)
Sector S1	0,171 p=0,108	0,124 p=0,246	0,257* p=0,015	0,102 p=0,337	0,143 p=0,179	-	-	-
Sector S2	0,169 p=0,111	0,125 p=0,242	0,249* p=0,018	0,142 p=0,181	0,150 p=0,157	-	-	-
Sector S3	0,240* p=0,023	0,187 p=0,078	0,230* p=0,029	0,241* p=0,022	0,254* p=0,016	-	-	-
Sector S4	0,244* p=0,020	0,157 p=0,140	0,230* p=0,029	0,176 p=0,097	0,072 p=0,499	-	-	-
Sector I1	0,253* p=0,016	-	-	-	0,263* p=0,012	0,332** p=0,001	0,287* p=0,006	0,224* p=0,034
Sector I2	0,276** p=0,008	-	-	-	0,222* p=0,036	0,298** p=0,004	0,281** p=0,007	0,245* p=0,020
Sector I3	0,262* p=0,013	-	-	-	0,227* p=0,032	0,273** p=0,009	0,283** p=0,007	0,239* p=0,023
Sector I4	0,269* p=0,010	-	-	-	0,283** p=0,007	0,325** p=0,002	0,317** p=0,002	0,253* p=0,016
Sector I5	0,316** p=0,002	-	-	-	0,341** p=0,001	0,381** p<0,001	0,366** p<0,001	0,312** p=0,003
Sector I6	0,240* p=0,023	-	-	-	0,272** p=0,010	0,288** p=0,006	0,308** p=0,003	0,257* p=0,015

*p<0,05; ** p< 0,01

The correlation map between Laguna ON_hE and perimetry in the global sample population is shown in figure 1.

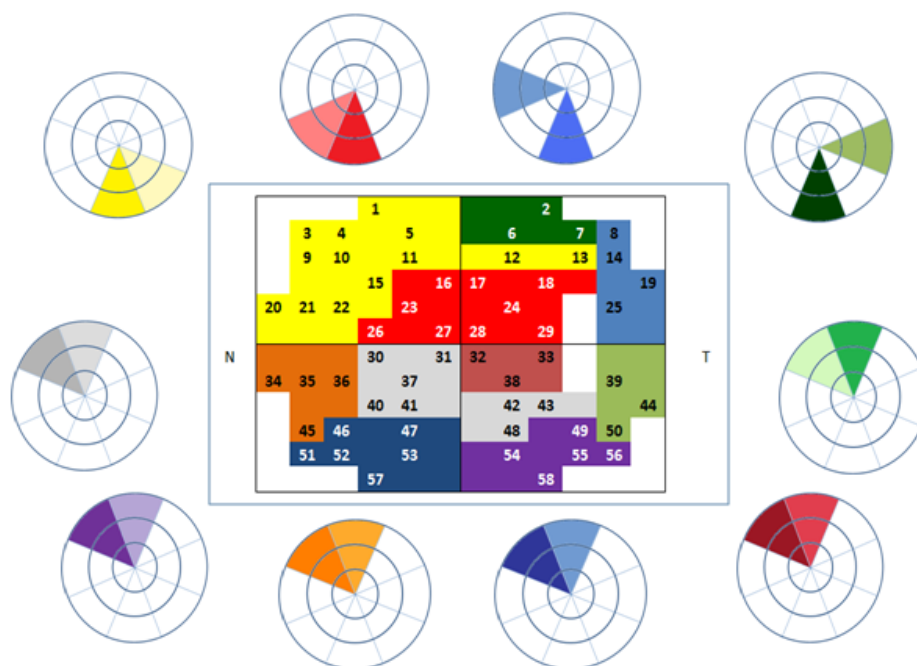


Figure 1. Correlations among the visual field points clusters from the factorial analysis (4 sectors in the superior hemifield and 6 sectors in the inferior hemifield) and the amount of Hb in the different ONH sectors. The stronger the correlation between structure and function, the darker the color in the sectors.

The comparison between the diagnostic abilities (AUC) of the main parameters of the studied devices is shown in table 4 and figure 2.

Table 4. AUC, sensitivity (S) and specificity (Sp) for some of the main variables measured by the tests considered.

	AUC	SE	p	S (%)	Sp (%)	Cut-off	CI 95%	
							Inferior limit	Superior limit
GDF-Hb	0,957	0,018	<0,001	80,00	100,00	-6,50	0,922	0,992
RNFL-OCT	0,870	0,032	<0,001	72,20	83,33	84,00	0,807	0,933
GPS-HRT-III	0,844	0,036	<0,001	73,33	83,33	0,64	0,773	0,914
C/D-HRT-III	0,807	0,039	<0,001	70,00	80,00	0,56	0,731	0,884
C/D area-HRT-III	0,786	0,042	<0,001	67,80	90,00	0,40	0,704	0,868

The best cut-offs for sensitivity (S) and specificity (Sp) are indicated..

C/D, cup-to-disc ratio; GDF, glaucoma discrimination function; RNFL, retinal nerve fiber layer; SE, standard error of the AUC.

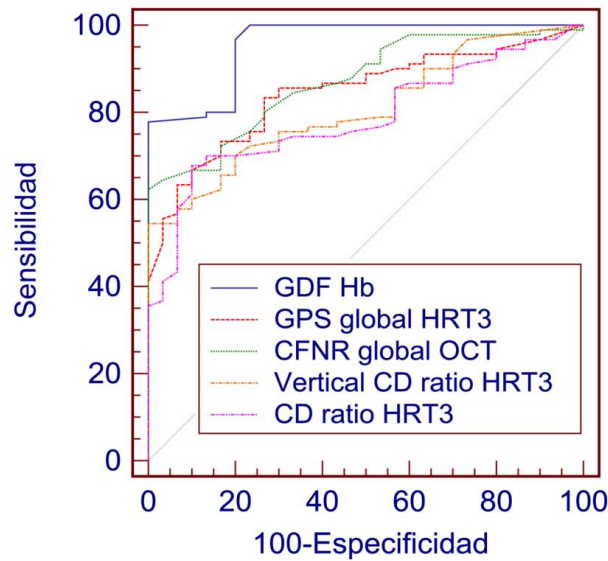


Figure 2. ROC for the best variables discriminating between controls and glaucoma patients.

CONCLUSIONS

1. The diagnostic power of the colorimetry photographic device Laguna ON_hE in ocular hypertension and primary open angle glaucoma patients is similar to the diagnostic capability of OCT Spectralis and HRT-III.
2. Every cluster of visual field points correlates to one or several optic nerve head sectors of Laguna ON_hE.
3. Laguna ON_hE-GDF (Glaucoma Discriminant Function) has a good correlation with perimetry Octopus TOP-G1, OCT Spectralis and HRT-III in ocular hypertension and glaucoma patients.
4. In POAG patients a strong correlation was found between RNFL sectors and ONH Hb sectors, with a higher association in superior sectors and in moderate glaucoma patients.
5. There is a reduction in the amount of ONH Hb, overall and in every sector, as the severity of glaucoma progresses.
6. The correlation between ocular perfusion pressure and colorimetry in POAG patients follows a polinomic.

DIVULGACIÓN CIENTÍFICA

ARTÍCULOS PUBLICADOS EN REVISTAS CIENTÍFICAS:

- Mendez-Hernandez C, Garcia-Feijoo J, Arribas-Pardo P, Saenz-Frances F, **Rodríguez-Uña I**, Fernandez-Perez C, Gonzalez de la Rosa M. *Reproducibility of the measurement of optic nerve head hemoglobin levels*. J Glaucoma (aceptado en Octubre 2014, pendiente de publicación).
- **Rodríguez Uña I**, Méndez Hernández CD, Sáenz-Francés F, García Feijoo J. *Correlating cup-to-disc ratios measured by HRT-III, SD-OCT and the new color imaging Laguna ON_hE procedure*. Arch Soc Esp Oftalmol. 2015;90:212-219. doi.org/10.1016/j.oftal.2014.09.007.

COMUNICACIONES EN CONGRESOS NACIONALES E INTERNACIONALES:

- **Ignacio Rodríguez Uña**, Carmen Méndez Hernández, Manuel González de la Rosa, Federico Sáenz-Francés, Paula Arribas Pardo, José María Martínez de la Casa, Julián García Feijoo. *Rentabilidad diagnóstica del nuevo dispositivo de colorimetría fotográfica Laguna ON_hE en glaucoma e hipertensión ocular: estudio comparativo con tomografía de coherencia óptica Spectralis y tomografía confocal (HRT-III)*.
Comunicación oral. 8º Congreso de la Sociedad Española de Glaucoma. Córdoba. Marzo 2013.
- **Ignacio Rodríguez Uña**, Carmen Méndez Hernández, Manuel González de la Rosa, Federico Sáenz-Francés, Paula Arribas Pardo, José María Martínez de la Casa, Julián García Feijoo. *Diagnostic power of the new colorimetry*

photographic device (Laguna ON_hE) in glaucomatous and hypertensive eyes: comparative study with Spectralis OCT and HRT-III confocal tomography.

Comunicación en panel. 2013 ARVO (The Association for Research in Vision and Ophthalmology) Annual Meeting. Seattle (EEUU). Mayo 2013.

- **Ignacio Rodríguez Uña**, Carmen Méndez Hernández, José María Martínez de la Casa, Paula Arribas Pardo, Luis Fernández-Vega Cueto, Julián García Feijoo. *Comparative study between a new colorimetry photographic device, optical coherence tomography and scanning laser ophthalmoscopy in glaucomatous and hypertensive eyes.*

Comunicación en panel. World Glaucoma Congress 2013. Vancouver (Canadá). Julio 2013.

- **Ignacio Rodríguez Uña**, Carmen Méndez Hernández, Cristina Fernández Pérez, Julián García Feijoo. *Medida de la hemoglobina papilar: aplicación en el diagnóstico precoz del glaucoma.*

Comunicación en panel. Reunión Anual de la Sociedad Oftalmológica de Madrid. Madrid, Diciembre 2013.

- **Ignacio Rodríguez Uña**, Carmen Méndez Hernández, Cristina Fernández Pérez, Antonio Ferreras Ámez, Julián García Feijoo. *Análisis sectorial papilar: correlación estructura-función-perfusión.*

Comunicación en panel. Reunión Anual de la Sociedad Oftalmológica de Madrid. Madrid, Diciembre 2014.

PRINCIPALES APORTACIONES DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL

En la actualidad, el diagnóstico del glaucoma en la práctica clínica diaria se basa principalmente en el estudio de la función y la estructura del nervio óptico y la capa de fibras nerviosas retinianas. Recientemente, se ha propuesto la importancia del estudio del complejo de células ganglionares en los primeros estadios de la enfermedad. La técnica diagnóstica presentada en este trabajo, podría representar un método alternativo para el diagnóstico y la estadificación del glaucoma que no se basa en la función del nervio óptico y la sensibilidad retiniana, ni tampoco estrictamente en su estructura y datos morfológicos: aporta datos indirectos sobre el estado vascular del nervio óptico, sobre su oxigenación y en último término con su perfusión.

Laguna ON_hE es un dispositivo novedoso porque representa un híbrido entre las técnicas estructurales o puramente de imagen y las técnicas de estudio del flujo papilar. Constituye una vía adicional de estudio en la línea de otros métodos ya descritos que tratan de arrojar más luz sobre la teoría vascular del glaucoma.

Existe un estudio previo que valora la capacidad diagnóstica de Laguna ON_hE en pacientes con glaucoma y la compara con campimetría y varios métodos de diagnóstico estructural, como la tomografía de coherencia óptica (OCT) y la oftalmoscopia con láser confocal de barrido (HRT). Dicha población incluía tanto glaucomas primarios de ángulo abierto como glaucomas secundarios (pseudoexfoliativos y pigmentarios). Sin embargo, no recogía sujetos con hipertensión ocular (HTO). Por lo tanto, el presente estudio es el primero en el que se investiga la

rentabilidad diagnóstica de este método de colorimetría fotográfica en sujetos con **HTO**, comparándola igualmente con campimetría, OCT y HRT. Esto podría resultar útil en la correcta discriminación entre pacientes con HTO y glaucoma, así como en el diagnóstico precoz de la neuropatía óptica glaucomatosa.

Así mismo, en el estudio pionero sobre Laguna ON_hE antes mencionado, todos los análisis sobre rentabilidad diagnóstica y correlación se establecieron en la muestra global de pacientes con glaucoma, sin hacer distinciones en cuanto a estadios de gravedad de la enfermedad. El presente trabajo aporta análisis pormenorizados de correlación y de rentabilidad diagnóstica por **subgrupos de gravedad** del glaucoma (clasificados según la sensibilidad campimétrica). Esto podría aplicarse como método de estadificación alternativo de la gravedad de la patología, así como método de seguimiento y control de la progresión.

Las correlaciones determinadas en el estudio inicial se establecieron entre los principales parámetros globales de los dispositivos estudiados. El presente trabajo añade a esos mismos análisis globales un estudio detallado de las **correlaciones sectoriales**, comparando la cantidad de hemoglobina en cada sector de la papila con cada una de las regiones correspondientes del campo visual y con cada uno de los sectores peripapilares en que se puede dividir la capa de fibras nerviosas de la retina. De esta manera, se pretende obtener una información más concisa acerca de la potencia analítica de este dispositivo y ahondar en su capacidad para localizar las regiones concretas de la papila o la capa de fibras nerviosas de la retina afectadas en esta enfermedad.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. GENERALIDADES Y EPIDEMIOLOGÍA DEL GLAUCOMA

El glaucoma engloba un grupo de neuropatías ópticas de origen multigénico y multifactorial, caracterizadas por una degeneración progresiva del nervio óptico, la muerte de las células ganglionares de la retina (CGR) y la pérdida de campo visual (CV). Esta enfermedad es una de las principales causas de ceguera en países industrializados y se estima que el número de personas afectadas en todo el mundo en el año 2020 alcanzará los 80 millones.³

El concepto y las definiciones de glaucoma han evolucionado en los últimos 100 años,⁴ y siguen siendo imprecisas. El término glaucoma originalmente significó nublado en griego, y probablemente se refería a una catarata madura o a un edema corneal resultado de una elevación de la presión intraocular (PIO) crónica. Hoy en día el término glaucoma no se refiere a una entidad patológica concreta. Por el contrario, este concepto agrupa un conjunto de entidades patológicas con una diferente presentación clínica, patogénesis y tratamiento. Dentro de los glaucomas, la forma más frecuente es el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA), que inicialmente es asintomático pero termina provocando una pérdida progresiva e irreversible del CV.⁵

El glaucoma no es una entidad clínica aislada sino que engloba una serie de enfermedades crónicas y progresivas de diversas etiologías, cuyo rasgo común es ser neuropatías ópticas adquiridas caracterizadas por la excavación paulatina de la papila del nervio óptico y el adelgazamiento del anillo neuroretiniano (ANR). Como resultado, se producen cambios histopatológicos en la papila que dan lugar a la

pérdida de CGR. Cuando esta pérdida es significativa, los pacientes desarrollan una disminución en su CV relacionada con la alteración del nervio óptico. La pérdida de fibras nerviosas confiere a la papila una configuración glaucomatosa típica y en la retina se produce una disminución en la visibilidad de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR). Actualmente se considera que alteraciones documentadas de la CFNR o de la papila pueden considerarse como diagnósticas de glaucoma aun en presencia de un CV convencional normal.

El GPAA es una neuropatía óptica multifactorial con una característica atrofia adquirida del nervio óptico y pérdida de los axones de las CGR que suceden en la presencia de una cámara anterior amplia y además manifiesta unos defectos en el campo visual característicos.⁶ Por el contrario los otros tipos de glaucoma (especialmente los glaucoma secundarios e incluso los glaucomas primarios de ángulo cerrado) se definen por la presencia de una elevada PIO, con unas características clínicas propias en cada tipo de glaucoma.⁷

Clásicamente los glaucomas primarios no están asociados con enfermedades oculares o sistémicas que aumenten la resistencia de la salida del humor acuoso, al contrario que los glaucomas secundarios. Muchos factores de riesgo han sido asociados con la aparición de GPAA⁸⁻¹⁷ (Tabla 1), pero la elevada PIO sigue siendo el mayor factor predisponente y el único factor que actualmente es posible tratar de controlar.

La PIO está determinada por el balance entre la tasa de la producción de humor acuoso por el cuerpo ciliar, la resistencia del drenaje de humor acuoso al nivel del

ángulo iridocorneal de la cámara anterior y el nivel de presión de las venas episclerales (ver apartado [FISIOLOGÍA DEL HUMOR ACUOSO](#), pág. 52).

La elevación de la PIO está causada habitualmente por una resistencia de la salida del humor acuoso. El cambio en la conformación del nervio óptico y campo visual están determinados por el nivel de resistencia al daño que presentan los axones del nervio óptico. En la mayoría de los casos de GPAA, los cambios progresivos en el campo visual y del nervio óptico están relacionados con una PIO elevada, en algunos casos incluso presiones intraoculares que se consideran dentro de la "normalidad" son demasiado altas para un funcionamiento adecuado de los axones del nervio óptico.

Aunque no hay una PIO segura que garantice la falta de progresión de GPAA,¹⁸ el control de la PIO ha demostrado que puede detener o aminorar la progresión del GPAA.¹⁹⁻²¹

Tabla 1. Factores de riesgo para la aparición de GPAA.⁴⁻¹²

Factores de riesgo ocular
Presión intraocular Reducido grosor corneal central Miopía Hemorragia papilar Aumento del ratio Excavación/Papila Excavación asimétrica
Factores de riesgo no ocular
Edad Raza Reducida presión de perfusión diastólica Consumo de alcohol* Consumo de cigarrillos de tabaco*

*: El nivel de evidencia es inadecuado y necesita ser confirmado con estudios sucesivos.

Considerando el conjunto formado por el GPAA, el glaucoma primario de ángulo cerrado y los glaucomas congénitos, el glaucoma es la segunda causa de ceguera en el mundo, afectando en una mayor proporción a las mujeres y personas de origen asiático.^{3, 22, 23} Globalmente el GPAA afecta a más personas que el glaucoma de ángulo cerrado (ratio 3:1).³ El glaucoma de ángulo cerrado se manifiesta de una manera más agresiva y debilitante a lo largo del tiempo, especialmente entre jóvenes asiáticos (el glaucoma primario de ángulo cerrado afecta a menos de la mitad de los pacientes con glaucoma en China, pero produce el 90% de los pacientes ciegos debido a glaucoma).

24-28

Se estima que alrededor de 2,25 millones de personas en Estados Unidos por encima de 40 años tienen GPAA,⁵ la mitad de ellos no conocen la presencia de esta a pesar de presentar una pérdida demostrable en el campo visual. Adicionalmente se estima que 10 millones de americanos tienen una PIO mayor de 21 mmHg u otros factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad. Se estima que aproximadamente el 10% de estos ojos desarrollarán GPAA durante la siguiente década.²⁹

1.2. CLASIFICACIÓN DE LOS GLAUCOMAS

Clásicamente los glaucomas se han clasificado de dos maneras diferentes, en función del criterio seleccionado. Una de las maneras de clasificar los glaucomas es atendiendo a la conformación del ángulo iridocorneal en donde clasificamos los glaucomas como de ángulo abierto o ángulo cerrado. La otra clasificación responde a la presencia o no de patología ocular o sistémica que origine el glaucoma, en cuyo caso se diferencian los glaucomas primarios de los glaucomas secundarios. En los glaucomas primarios no se encuentran patologías oculares o sistémicas asociadas a la aparición del glaucoma, en cambio los glaucomas secundarios se producen a consecuencia de otras enfermedades o situaciones que llevan a la obstrucción de los sistemas de drenaje del humor acuoso o a la hipersecreción de humor acuoso, con la consecuente elevación de la PIO.^{30-32,29}

Por lo tanto, todas las formas de glaucoma podrían ser clasificadas en formas primarias y secundarias, basándonos en:³³

- Ángulo de la cámara anterior, valorado mediante gonioscopia
- Examen biomicroscópico con lámpara de hendidura
- Morfología papilar
- Defectos del campo visual

A continuación se muestra una clasificación basada en la edición más reciente de las Guías de Terminología y Pautas de la Sociedad Europea de Glaucoma (2014):

1.- FORMAS CONGÉNITAS PRIMARIAS/GLAUCOMAS DE LA INFANCIA

1.1.- GLAUCOMA CONGÉNITO PRIMARIO (GCP): desde el nacimiento hasta más de los dos años de edad

- Neonatal o de aparición tras el nacimiento (0-1 mes)
- Aparición infantil (1-24 meses)
- Aparición tardía o de reconocimiento tardío (>2 años)
- Casos espontáneos no progresivos con PIO normal pero signos típicos de GCP

1.2.- GLAUCOMA INFANTIL DE ÁNGULO ABIERTO TARDÍO / JUVENIL PRECOZ (desde los dos años de edad hasta la pubertad)

1.3.- GLAUCOMA INFANTIL SECUNDARIO

1.3.1.- Glaucoma asociado con anomalías oculares no adquiridas

- Goniodisgenesia:
 - Anomalía de Axenfeld-Rieger
 - Anomalía de Peter
- Ectropion uveal
- Hipoplasia congénita de iris
- Aniridia
- Vítreo primario hiperplásico persistente
- Melanocitosis oculodérmica (nevus de Ota)
- Distrofia polimórfica posterior
- Microftalmos
- Microcórnea
- Ectopia lentis

1.3.2.- Glaucoma asociado a enfermedad o síndrome sistémico no adquirido

- Trastornos cromosómicos
- Trastornos del tejido conectivo
- Trastornos metabólicos
- Facomatosis

1.3.3.- Glaucoma asociado con condiciones adquiridas

- Uveítis
- Traumatismo (hifema, recesión angular)
- Inducido por esteroides
- Tumores (benignos/malignos, oculares/orbitarios)
- Retinopatía de la prematuridad

2.- GLAUCOMAS PRIMARIOS DE ÁNGULO ABIERTO (GPAA)

2.1.- GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO

2.1.1.- Glaucoma primario de ángulo abierto de presión alta

2.1.2.- Glaucoma primario de ángulo abierto de presión normal

2.2.- GLAUCOMA JUVENIL PRIMARIO

2.3.- SOSPECHA DE GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO

2.4.- HIPERTENSIÓN OCULAR (HTO)

3.- GLAUCOMAS SECUNDARIOS

3.1.- GLAUCOMAS SECUNDARIOS DE ÁNGULO ABIERTO

3.1.1.- Glaucomas secundarios de ángulo abierto causado por enfermedades oftalmológicas

- Glaucoma pseudoexfoliativo/exfoliativo
- Glaucoma pigmentario
- Glaucoma secundario de ángulo abierto inducido por el cristalino
 - glaucoma facolítico
 - glaucoma por partículas de cristalino
 - glaucoma facoanafiláctico
- Glaucoma asociado a hemorragia intraocular
- Glaucoma uveítico
- Glaucoma neovascular
- Glaucoma secundario a tumores intraoculares
- Glaucoma asociado a desprendimiento de retina
- Glaucoma de ángulo abierto debido a trauma ocular

3.2.- GLAUCOMAS SECUNDARIOS DE ÁNGULO ABIERTO YATROGÉNICOS

3.2.1.- Glaucoma debido a tratamiento esteroideo

3.2.2.- Glaucoma secundario de ángulo abierto debido a láser y cirugías oculares

3.3.- GLAUCOMA SECUNDARIO DE ÁNGULO ABIERTO CAUSADO POR ENFERMEDADES EXTRABULBARES

3.3.1.- Glaucoma causado por aumento de la presión venosa episcleral

4.- CIERRE ANGULAR PRIMARIO

4.1.- GLAUCOMA POR CIERRE ANGULAR PRIMARIO

- 4.1.1.- Sospecha de cierre angular primario o ángulo “ocluible”
- 4.1.2.- Cierre angular agudo
- 4.1.3.- Cierre angular intermitente
- 4.1.4.- Cierre angular crónico
- 4.1.5.- Secuelas o status tras ataque agudo de cierre angular

5.- CIERRE ANGULAR SECUNDARIO

5.1.- CIERRE ANGULAR SECUNDARIO CON BLOQUEO PUPILAR

5.2.- CIERRE ANGULAR SECUNDARIO CON MECANISMO DE "TRACCIÓN" ANTERIOR SIN BLOQUEO PUPILAR

- 5.2.1.- Glaucoma neovascular
- 5.2.2.- Síndrome iridocorneoendotelial (ICE)
- 5.2.3.- Distrofia polimorfa posterior
- 5.2.4.- Crecimiento epitelial y fibroso tras cirugía de segmento anterior o trauma penetrante
- 5.2.5.- Membrana inflamatoria
- 5.2.6.- Sinequias periféricas anteriores (SAP) tras ALT y membrana endotelial cubriendo la malla trabecular tras ALT
- 5.2.7.- Aniridia

5.3.- GLAUCOMA POR CIERRE ANGULAR SECUNDARIO CON MECANISMO DE "EMPUJE" POSTERIOR SIN BLOQUEO PUPILAR

- 5.3.1.- Glaucoma por una dirección inadecuada del humor acuoso (bloqueo ciliolenticular, bloqueo ciliar o glaucoma maligno)
- 5.3.2.- Quistes de iris y cuerpo ciliar, tumores intraoculares
- 5.3.3.- Aceite de silicona u otros fluidos tamponadores o gas implantados en la cámara vítrea
- 5.3.4.- Efusión uveal
- 5.3.5.- Retinopatía de la prematuridad (estadio V)
- 5.3.6.- Anomalías congénitas que pueden asociarse con glaucoma secundario

1.3. GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO

El GPAA, también denominado glaucoma crónico simple o glaucoma crónico de ángulo abierto, se puede considerar como una neuropatía óptica anterior crónica, progresiva que se acompaña por una característica atrofia de la papila del nervio óptico, una pérdida del campo visual, un ángulo amplio, sin ninguna causa ocular o sistémica que favorezca el desarrollo de glaucoma. En la mayoría de casos de GPAA, pero no en todos, la PIO está elevada por encima de un rango "normal" definido estadísticamente, reflejando una disminución en el drenaje de humor acuoso.

Aunque la PIO elevada no es la causa de todo el daño que se aprecia en el GPAA, es el principal factor de riesgo. El mecanismo por el cual la PIO elevada daña del nervio óptico no está completamente definido. Un proceso isquémico de la papila del nervio óptico, un mecanismo compresivo directo de los axones, toxicidad local, o una combinación de estos mecanismos se han implicado en la patogénesis del daño glaucomatoso.

El glaucoma es la segunda causa de ceguera en el mundo (principalmente debido al GPAA) después de las cataratas y es, por tanto, la principal causa de ceguera irreversible. El glaucoma representa el 12% de la ceguera mundial.^{34, 35} Se estima que la proporción de ciegos entre la población glaucomatosa está entre el 4% y el 5%.³⁶ El GPAA en muchos países es el tipo más frecuente de glaucoma, representando en Estados Unidos entre un 60 y un 70% de los casos.³⁷ Se estima que en 2020 habrá alrededor de 80 millones de personas afectadas por glaucoma en el mundo, de las cuales alrededor de 58 millones padecerán GPAA, y de éstas se estima que alrededor de 5,8 millones estarán ciegas debido a GPAA. En Europa se estima que en 2020

alrededor de 14 millones de personas estarán afectadas por glaucoma, de las cuales alrededor de 12 millones de personas padecerán GPAA.³

La prevalencia de GPAA se ha estimado en torno al 1%-2% de la población por encima de 40 años. En Estados Unidos se ha estimado que un 1,9% de la población por encima de 40 años presenta GPAA, presentando la raza negra una prevalencia tres veces superior a la raza blanca.⁵ En un metanálisis publicado en 2006 se estimó la prevalencia global de GPAA en 2,1%.³⁸ En España, Antón ha estimado la prevalencia de GPAA en Segovia en un 2,1%.³⁹ En el sur de India se ha estimado que la prevalencia de GPAA es de 1,6% de la población y más del 98% desconoce que padece la patología.⁴⁰ En Japón se ha estimado que alrededor de 3,9% de la población por encima de 40 años padecen GPAA, presentando la mayoría de estos una PIO menor de 21 mmHg.⁴¹ La mayor prevalencia de GPAA se presenta en pacientes de origen africano, por ejemplo en Ghana la prevalencia de GPAA está por encima del 8% en las personas de más de 40 años,⁴² aunque en Nigeria esta prevalencia se ha estimado en alrededor del 1%.⁴³

Pocos estudios han calculado la incidencia de GPAA. En el estudio de Barbados, donde la mayoría de la población era afroamericana, la incidencia tras cuatro años en individuos por encima de 40 años resultó cercana al 2,2%.⁴⁴ Analizando datos del estudio Framingham se estimó la incidencia de GPAA en 2 casos por 1000 personas/año en individuos entre 55 y 60 años, y de 11 casos por 1000 personas/año desde los 70 a los 75 años.⁴⁵ Otros estudios han mostrado incidencias similares del GPAA.⁴⁶⁻⁴⁸

El GPAA tiene cierto componente hereditario y su prevalencia aumenta con la edad. La mayoría de los casos de GPAA se diagnostican a través de programas de “screening”

o durante una consulta oftalmológica rutinaria.⁴⁹ En una minoría de los pacientes de raza blanca pero una mayoría de los pacientes japoneses el GPAA se desarrolla sin objetivar una PIO por encima de los valores estadísticamente normales. Esta condición se conoce con el nombre de glaucoma normotensivo o de tensión normal (GNT).

Muchos individuos presentan PIO por encima de valores estadísticamente normales (más de dos desviaciones estándar de la media, más de 21 mmHg), pero no presentan alteración estructural del nervio óptico o alteración funcional en el campo visual. Estas personas presentan una condición que se conoce como hipertensión ocular (HTO), y presentan un riesgo aumentado de presentar GPAA. La prevalencia de HTO se ha estimado alrededor del 3,6%.⁵⁰

1.4. FACTORES DE RIESGO DEL GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO

El GPAA es una patología multifactorial donde se han demostrado diferentes factores de riesgo:

I. Presión intraocular (PIO):

La PIO elevada es el factor de riesgo más importante para la aparición y el desarrollo de GPAA.^{51, 52} Existe evidencia científica de que una elevada PIO provoca cambios glaucomatosos en el nervio óptico en animales de experimentación.^{53, 54} La asimetría de PIO también se ha correlacionado con una excavación asimétrica del nervio óptico y la pérdida del campo visual, observándose el mayor daño más frecuentemente en el ojo con la PIO más elevada.^{55, 56} Estudios poblacionales también han demostrado que existe un aumento de prevalencia de GPAA en relación con un incremento de la PIO.^{57, 58}

No existe un nivel de PIO que pueda asegurar la protección frente al GPAA. Habitualmente el punto de corte entre tensión "normal" e HTO se sitúa en 21 mmHg. En estudios poblacionales, entre 25% y 75% de personas con glaucoma tienen una PIO dentro de límites normales.³

En las personas con una PIO elevada sin evidencia de daño glaucomatoso, el estudio sobre la HTO ha demostrado que cuanto más elevada sea la PIO, mayor riesgo hay de que se desarrolle un daño glaucomatoso.⁵⁹ Según algunos autores, el riesgo de desarrollar glaucoma es unas 15 veces mayor en sujetos con PIO elevadas que en sujetos con presiones bajas.⁸

II. Edad:

La prevalencia de GPAA aumenta con la edad^{12, 57, 60-62} pero no es una patología exclusiva de personas de edad media o edad avanzada, ya que también ocurre en niños y adultos jóvenes.⁶³ Aun compensando la relación entre edad y el aumento de la PIO con la edad, la edad sigue siendo un factor de riesgo independiente para la aparición y el desarrollo del GPAA.⁶⁴ La edad también parece ser un factor de riesgo para la conversión de HTO a GPAA.⁵⁹ Por cada aumento de 10 años se ha establecido una odds ratio de 2,05 en la población europea, de 1,61 en la población africana y 1,61 en la población asiática.³⁸ Las personas mayores de 80 años tienen 17 veces mayor riesgo de padecer GPAA que los menores de 50 años.³⁷

III. Sexo:

Existen estudios con datos contradictorios acerca de la mayor o menor prevalencia en cualquiera de los sexos. La mayoría de estudios no encontraron una diferencia significativa entre sexos.^{12, 50, 65} Otros estudios encontraron una mayor prevalencia en hombres.^{13, 17, 59, 66}

IV. Raza:

El GPAA es más prevalente en personas de raza negra.^{61, 67, 68} Esta patología parece que se desarrolla a una edad más temprana y con una progresión más rápida en los pacientes de raza negra.^{11, 69, 70} En Estados Unidos se estima que la prevalencia de ceguera debido a glaucoma es 8-10 veces superior en los pacientes de raza negra en comparación con los de raza blanca.⁶¹

En el estudio de la HTO la raza negra demostró ser un factor de riesgo para el desarrollo de GPAA desde una situación de HTO, usando un análisis univariante.

Debido a que los pacientes de raza negra tenían una córnea significativamente más fina en el análisis multivariante, la raza dejó de ser un factor de riesgo para el desarrollo de GPAA a partir de HTO, siendo el delgado grosor corneal el principal factor de riesgo.⁵⁹ Los pacientes de raza negra parece que responden peor al tratamiento en relación a los de raza blanca,^{71, 72} pero algunos pacientes de la raza negra no tienen la misma capacidad para acceder a un tratamiento de calidad en comparación con los pacientes de raza blanca.

En Estados Unidos los latinos tiene una prevalencia de GPAA que se encuentra en un nivel entre los pacientes de raza blanca y los pacientes de raza negra.⁷³ El GPAA es raro en personas que viven en islas del Pacífico, algunos asiáticos,^{74, 75} y algunas tribus de nativos americanos. En Mongolia la prevalencia de GPAA es baja (0,5%), pero el glaucoma de ángulo cerrado presenta una prevalencia de 1,4%.⁷⁶ En Japón la prevalencia es de 0,58%, siendo la prevalencia de GNT de 2,04%.²⁵

V. Factores socioeconómicos:

Poco se conoce acerca del efecto del estilo de vida, profesión, dieta y nutrición sobre el glaucoma. El ejercicio moderado ha demostrado un descenso de la PIO tanto en voluntarios sanos como en pacientes con GPAA.^{77, 78} No se ha podido demostrar que haya un mejor control de la PIO a largo plazo o una mejoría en la supervivencia de CGR con la práctica de ejercicio regular.

El efecto de la cafeína en relación a la PIO resulta contradictorio en diferentes estudios. En algunos de estos no se presenta como factor de riesgo para el aumento de PIO, pero en otros se ha demostrado que el consumo de cafeína está relacionado con un aumento de la PIO y con la presencia de GPAA.^{79, 80}

VI. Defecto refractivo:

La miopía se ha asociado con GPAA en diferentes estudios.⁸¹⁻⁸³ No está claro si la miopía tiene una influencia directa en la prevalencia de la patología, o si produce un incremento de la PIO⁸⁴ y un aumento del índice excavación/papila.⁸⁵

VII. Grosor corneal:

Las córneas delgadas o finas son un factor de riesgo para la aparición y el desarrollo de GPAA.⁵⁹ Una córnea delgada también ha demostrado ser un marcador para encontrar un GPAA avanzado en el diagnóstico según la escala AGIS (“Advanced Glaucoma Intervention Study”).⁸⁶ La PIO medida con tonometría de aplanación de Goldmann infraestima la PIO. En el estudio de HTO el riesgo aumentado en relación a las córneas delgadas no se explica exclusivamente por la infraestimación de la PIO, sino que las córneas delgadas pueden ser un marcador para un aumento de susceptibilidad del daño sobre el nervio óptico.

VIII. Herencia-Genética:

El GPAA parece tener un componente genético y familiar. Diferentes estudios clásicos parecían demostrar diferentes patrones de herencia: autosómica dominante,⁸⁷ autosómica recesiva⁸⁸ y ligada al sexo.⁸⁹ Actualmente parece que la influencia genética aparece a través de una transmisión polifacética o multifactorial.⁹⁰⁻⁹² Se ha estimado que un 25%-50% de los casos de GPAA son hereditarios y que el riesgo de desarrollar GPAA en familiares de primer orden es entre un 4 y un 16%.⁹³

Diferentes estudios han demostrado que el gen GLC1A está asociado con el GPAA de aparición juvenil y en algunos casos de GPAA adulto.⁹⁴ Este gen está

localizado en el cromosoma 1 en la región q23-25. Tres mutaciones diferentes de este gen se han identificado en alrededor del 4% de los pacientes con GPAA. Otro de los genes asociados a la aparición de GPAA está localizado en el cromosoma 2, GLC1B. Estos dos genes se han asociado con el GPAA en adultos a una edad temprana.

Últimamente está adquiriendo gran importancia el diagnóstico genético en relación con el GPAA. Aproximadamente entre un 3% y un 5% de las personas con GPAA tenían defectos en el gen MYOC que codifica la myocilina.⁹⁵ Algunos casos de GNT se han asociado a polimorfismos en el gen OPA 1 y mutaciones en el gen OPTN.⁹⁵

Diferentes factores oculares asociados a GPAA, incluidos la PIO, la facilidad de salida de humor acuoso y el índice excavación/papila, parecen estar determinados genéticamente.⁹⁶ Esto indica que la herencia poligénica del GPAA puede ocurrir indirectamente a través de estos factores de riesgo en lugar de heredar la patología per sé.

IX. Factores sistémicos:

En 2010 un estudio que analizaba alrededor de 307.000 personas en Taiwan⁹⁷ concluyó que la presencia de GPAA estaba asociada con un incremento en diferentes patologías sistémicas (Tabla 2):

Tabla 2. Comorbilidades asociadas con el GPAA.⁹⁷

Variable	Odds ratio ajustada
Enfermedad cardiovascular	
Hipertensión	1,62 (1,58-1,67)
Cardiopatía isquémica	1,25 (1,0-1,36)
Hiperlipidemia	1,85 (1,80-1,90)
Enfermedad vascular periférica	1,46 (1,37-1,56)
Infarto agudo de miocardio	1,46 (1,37-1,56)
Arritmias cardíacas	1,37 (1,32-1,43)
Insuficiencia cardíaca congestiva	1,31 (1,24-1,38)
Enfermedad cardíaca isquémica	1,25 (1,15-1,36)
Enfermedad neurológica	
Epilepsia	1,40 (1,21-1,62)
Migraña	1,21 (1,11-1,32)
Demencia	1,19 (1,09-1,29)
Enfermedades reumatológicas	
Lupus Eritematoso Sistémico	2,05 (1,56-2,69)
Artritis reumatoide	1,49 (1,40-1,57)
Enfermedades pulmonares	
Asma	1,30 (1,24-1,37)
EPOC	1,29 (1,16-1,44)
Enfermedades endocrinológicas	
Diabetes mellitus	1,82 (1,77-1,88)
Hipotiroidismo	1,70 (1,61-1,80)
Enfermedades renales	
Desórdenes de electrolitos	1,55 (1,41-1,71)
Fallo renal	1,37 (1,28-1,47)
Enfermedades gastrointestinales	
Enfermedades hepáticas	1,45 (1,40-1,50)
Úlceras pépticas	1,42 (1,38-1,47)

Todos los valores tienen un nivel de significación estadística de $p < 0,001$.

Tabla 2. Continuación.	
Variable	Odds ratio ajustada
Infecciones virales	
Hepatitis B	1,32 (1,24-1,41)
Tuberculosis	1,19 (1,07-1,31)*
Enfermedades hematológicas	
Anemias	1,29 (1,17-1,37)
Enfermedades psiquiátricas	
Depresión	1,67 (1,58-1,76)
Psicosis	1,60 (1,49-1,72)
Enfermedades oncológicas	
Tumores sólidos sin metástasis	1,21 (1,14-1,28)

Todos los valores tienen un nivel de significación estadística de $p < 0,001$ excepto * que tiene un nivel de significación estadística de $p < 0,01$.

El GPAA se ha relacionado con una variedad de patologías endocrinas y vasculares. Diferentes estudios han demostrado una prevalencia elevada de diabetes mellitus en pacientes con GPAA.^{65, 98} A la luz de estas observaciones, algunos investigadores han propuesto que la diabetes afecta a los vasos de pequeño calibre que irrigan el nervio óptico. También se ha propuesto una relación entre el GPAA y enfermedad tiroidea.⁹⁹ Diferentes estudios demuestran datos contradictorios respecto a esta relación.¹⁰⁰

La enfermedad vascular se sospecha que contribuye al daño glaucomatoso y la compleja asociación entre la presión arterial sistémica y el glaucoma es cada día más aceptada. Diferentes estudios han puesto de manifiesto que la presión arterial elevada es relativamente protectora frente al glaucoma en individuos jóvenes, pero en individuos mayores se considera un factor de riesgo.⁹⁷ Una presión arterial diastólica disminuida unida a una elevada PIO incrementa en ocho veces el riesgo de GPAA en relación a la población normal.⁶⁵

Estudios que analizan el flujo sanguíneo alrededor del ojo correlacionan un flujo sanguíneo disminuido con el GPAA.¹⁰¹ Son muchos los autores²⁶ que han mostrado evidencia de que el daño glaucomatoso está asociado a alteraciones en la circulación sanguínea, tanto en los vasos oculares como en los capilares de la papila del nervio óptico. Autores como Bonomi han encontrado recientemente una correlación positiva entre la presión arterial sistémica y la PIO, así como una asociación entre la presión diastólica baja y un aumento en la frecuencia del glaucoma de alta tensión, aunque no han encontrado relación con enfermedades vasculares sistémicas.¹⁰² Estas alteraciones vasculares pueden no ser debidas solamente a un proceso de arterioesclerosis, sino a una deficiente regulación vascular que produce niveles extremadamente bajos de presión sanguínea durante la noche, coincidiendo con los niveles de PIO más altos. Otros autores afirman que algunas enfermedades cardiovasculares relacionadas con la edad, como la hipotensión nocturna, pueden jugar un papel importante en el desarrollo y progresión del glaucoma en muchos casos, independientemente de la PIO. En realidad, todavía no se conoce con exactitud si el flujo sanguíneo anormal es la causa del desarrollo de GPAA o si existe una disminución del flujo sanguíneo secundario a una atrofia nervio óptico.

Así mismo, la presencia de GPAA se ha asociado con la existencia de migraña,¹⁰³ al igual que se ha relacionado con la apnea respiratoria.¹⁰⁴

1.5. FISIOPATOLOGÍA DEL GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO

En el estudio de la fisiopatología de GPAA se debe tener en cuenta tanto el equilibrio entre la formación y el drenaje de humor acuoso como la fisiología del nervio óptico.

1.5.1. FISIOLOGÍA DEL HUMOR ACUOSO

El humor acuoso es un líquido que se crea en el epitelio del cuerpo ciliar en la cámara posterior. Una vez creado, se ubica entre el iris y el cristalino y pasa a la cámara anterior a través de la pupila. Desde ahí el humor acuoso sale del ojo a través del ángulo irido-corneal, atravesando diferentes estructuras: el trabeculum, el canal de Schlemm y las venas acuosas.

El humor acuoso tiene varias funciones entre las que se encuentran el aporte de nutrientes al cristalino, córnea, iris, la eliminación productos del metabolismo y sustancias tóxicas de estas mismas estructuras.¹⁰⁵ Otra de las funciones del humor acuoso es dotar al ojo de un medio transparente para la visión, debido a su continua formación y drenaje mantiene la PIO, que conserva la forma del globo.

Los mayores determinantes intraoculares de PIO son la formación de humor acuoso, la facilidad de salida del humor acuoso, la presión de las venas episclerales y la vía de drenaje uveoescleral.¹⁰⁶

Formación del humor acuoso

La formación del humor acuoso mediante los procesos ciliares del cuerpo ciliar es un mecanismo complejo, en el que intervienen diferentes procesos de ultrafiltración, transporte activo y difusión. La tasa de formación de humor acuoso está entre 2 y 3

μl/min siendo similar entre hombres y mujeres. Existen diferentes factores que pueden hacer variar la tasa de formación de humor acuoso. La fluctuación que existe en el nivel de PIO a lo largo del día se atribuye a dicha variación en la formación de humor acuoso. El patrón más habitual de variación corresponde a un máximo de PIO en las horas de la mañana y un mínimo por la noche o en las primeras horas de la mañana. Existe una reducción en la formación de humor acuoso con el aumento de la edad, especialmente después de los 60 años. Parece que el descenso de la formación de humor acuoso es alrededor de 3,2% por década en adultos.^{107, 108}

Drenaje del humor acuoso

Tras pasar de la cámara posterior a la cámara anterior del ojo, el humor acuoso vuelve al sistema venoso principalmente por la vía canalicular.¹⁰⁹ Esta vía hace atravesar el humor acuoso por la malla trabecular y el canal de Schlemm. La luz de este canal se comunica directamente con las venas epiesclerales, completando la vía circulatoria en la que el humor acuoso vuelve al corazón. La anatomía del sistema de drenaje convencional o vía canalicular consta de varias estructuras: línea de Schwalbe, espolón escleral, malla trabecular, canal de Schlemm, canales colectores, venas acuosas y venas epiesclerales. La mayor resistencia se encuentra en la zona entre la cámara anterior y la pared externa del canal de Schlemm.

El humor acuoso también es drenado por una vía secundaria conocida como vía uveo-escleral. Esta vía de drenaje extra-canalicular hace que el humor acuoso pase a través del músculo ciliar anterior y el estroma del iris hasta alcanzar los espacios supraciliares y supracoroideos. Desde estos espacios el fluido atraviesa la esclera a través del tejido conectivo que rodea los vasos y nervios penetrantes. Una cantidad

menor de humor acuoso sale del ojo a través de esta vía. En el ser humano se estima que entre un 5% y un 25% del total del drenaje de humor acuoso es drenado mediante esta vía.

El glaucoma afecta en la mayoría de los casos a la salida del humor acuoso. Dependiendo del tipo de glaucoma, la salida del humor acuoso está limitada por diferentes factores. En el glaucoma primario infantil las estructuras de drenaje se desarrollan de manera inadecuada produciéndose así un descenso de la salida del humor acuoso y un aumento de la PIO. En el glaucoma de ángulo cerrado el iris periférico es empujado hacia la malla trabecular, impidiendo que el humor acuoso llegue a los canales de salida. En otros tipos de glaucoma la malla trabecular está cubierta por una membrana; esto se produce por ejemplo en el glaucoma neovascular y en el síndrome endotelio iridocorneal. En los glaucoma secundarios la malla trabecular puede estar obstruida por diferentes partículas, incluyendo glóbulos rojos, glóbulos blancos, células tumorales, fragmentos zonulares, partículas pigmentadas o partículas de cristalino.

Presión venosa epiescleral

El humor acuoso que sale del ojo mediante la vía clásica canalicular llega al sistema venoso. La presión de estas venas se conoce como presión venosa epiescleral. La mayoría de estudios encuentran que la presión venosa epiescleral normal se encuentra entre 8 y 11,5 mmHg.¹¹⁰ No se ha correlacionado una variación de la presión venosa epiescleral con la edad.¹¹¹

1.5.2. FISIOLOGÍA DE LA PAPILA DEL NERVIO ÓPTICO

El GPAA es una patología que produce una atrofia del nervio óptico. La atrofia que se produce en cualquier tipo de glaucoma tiene las siguientes características:

- Muerte progresiva de las CGR.
- Alteración histopatológica característica del nervio óptico, que se manifiesta como un aumento de la excavación papilar.
- Deterioro secuencial del campo visual con unos patrones característicos.

La papila del nervio óptico se puede dividir desde el punto de vista anatómico en cuatro partes:

- La capa de fibras superficial: la zona más anterior de esta capa es el punto donde el nervio contacta con el vítreo. La zona más posterior de la capa de fibras superficial se reconoce histológicamente como la zona donde los axones han completado el giro de 90° desde el plano de la retina hasta llegar al nivel de la coroides. Esta capa está irrigada principalmente por ramas de la arteria central de la retina (ACR), y es a expensas de esta capa donde se producen las características hemorragias en astilla del nervio óptico que se pueden apreciar en el curso evolutivo de algunos pacientes con GPAA.
- Porción prelaminar: es la porción de los axones rodeada por la retina externa, coriocapilar y coroides.
- Porción laminar: es aquella porción del nervio que se sitúa en la lámina cribosa.
- Porción retrolaminar: zona posterior a la lámina cribosa donde el grosor del nervio óptico se ha duplicado debido a la presencia de oligodendrocitos.

INTRODUCCIÓN

En el ojo humano la disposición de la capa de fibras nerviosas desde la periferia hacia el nervio óptico es aquella en la que los axones de las CGR periféricas están superpuestos progresivamente por los axones de las células que están más cercanas al nervio óptico. Estas fibras periféricas se mantienen periféricas a la entrada en el nervio óptico (Fig. 1).¹¹²

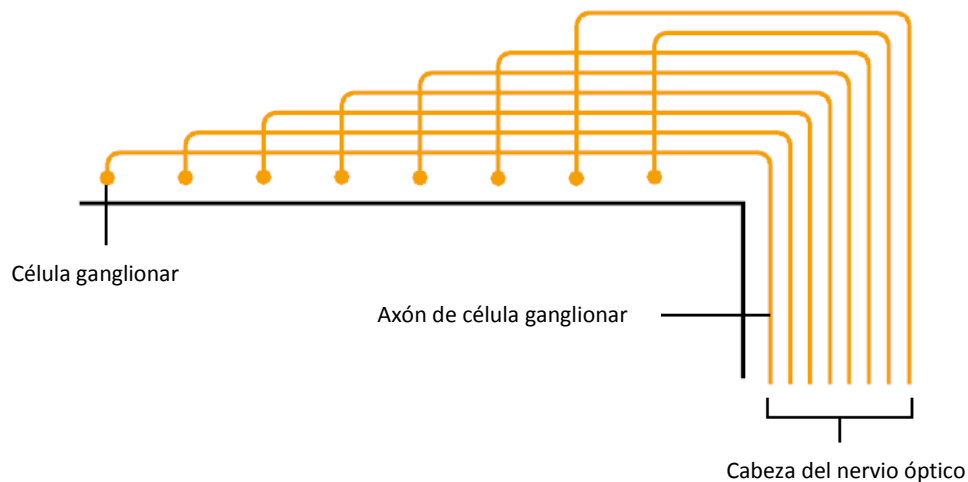


Figura 1. Representación esquemática de la disposición de los axones de la capa de fibras nerviosas a la entrada del nervio óptico. (Tomada de Airaksinen y col., 1983)¹¹²

Las CGR en el GPAA se dañan principalmente a nivel de la lámina cribosa. Una vez que se produce este daño de los axones de las CGR a nivel laminar,¹¹³ se produce una muerte del cuerpo de estas mismas CGR de manera retrógrada alrededor de cuatro semanas después. La pérdida de la comunicación distal de axones al cerebro ocurre una semana después de que la lesión a nivel de la lámina cribosa se haya producido.

Dentro de los factores que pueden hacer dañar las células ganglionares del nervio óptico, y así hacer progresar al GPAA, encontramos:

- **Susceptibilidad de las células ganglionares:** En el ojo humano existen aproximadamente 1 millón de CGR. El tamaño del disco óptico es un marcador para el número total de axones; a mayor disco óptico, mayor número de fibras.¹¹⁴ La edad toma un rol principal en el número de células nerviosas que encontramos durante la vida, aproximadamente la población de células retinianas disminuye un 25% durante el curso de la vida. Cualquier aceleración de este proceso se podría manifestar en la clínica como un daño glaucomatoso del nervio óptico. La PIO elevada, incluso en ojos normales, puede acelerar la pérdida subclínica de axones.¹¹⁵ Por lo tanto, un incremento de la edad unido a una elevada PIO converge en el descenso de la población de CGR.

- **Estructuras de tejido conectivo en la papila del nervio óptico:** La excavación del nervio óptico es una característica esencial en la progresión de GPAA. La vulnerabilidad y el comportamiento de los elementos estructurales del nervio óptico son de gran interés en el estudio de la progresión de esta patología. Desde el punto de vista clínico, la mayor susceptibilidad de los ojos miopes en la progresión del GPAA sugiere que una rigidez escleral alterada por la deformación de las estructuras esclerales posteriores podría ser un factor que contribuyera a la progresión del GPAA.¹¹⁶ La excavación del nervio óptico es la consecuencia de tres eventos relacionados: la pérdida de los axones neurales del anillo del nervio óptico, la elongación, estiramiento y hundimiento del soporte laminar con un desplazamiento posterior de éste, y la rotación centrífuga de la inserción laminar en la zona de inserción escleral.¹¹⁷

Dentro de las estructuras de tejido conectivo en relación con la papila, la lámina cribosa presenta gran importancia. Ello se debe a que representa un lugar clave en el mantenimiento del gradiente de presión entre los espacios intra y extraocular, considerándose actualmente como la zona diana del daño glaucomatoso. Además, el estar nutrida solamente por ramas derivadas del círculo de Zinn-Haller (perteneciente al sistema ciliar) hace que pueda ser aún más vulnerable, pues sabemos que funciona con una presión de perfusión menor que el sistema de la ACR.¹¹⁸

- **Nivel de PIO:** La elevación de la PIO es el modelo experimental más reproducible y consistente para la representación de una excavación patognomónica glaucomatosa. La manera en la que la PIO induce estos cambios únicos en la papila del nervio óptico no se ha podido aclarar.¹¹⁹ Clínicamente se ha podido establecer que existe una asociación entre la PIO y el GPAA, parecida a una curva de dosis respuesta.¹⁸ Actualmente no existe una PIO "normal" que represente un perfil de seguridad que determine la presencia o ausencia de riesgo de progresión de glaucoma.

- **Nutrición vascular del nervio óptico:** El estado vascular de los ojos glaucomatosos ha sido extensamente estudiado en la búsqueda de otro factor de riesgo que pudiese estar relacionado con la aparición y progresión del GPAA, con independencia del nivel de PIO. En 1963, Hayreh clasificó la neuropatía óptica glaucomatosa como uno de los trastornos vasculares del nervio óptico.^{120, 121} Definió la neuropatía óptica glaucomatosa como una patología originada como consecuencia de una insuficiencia vascular en la papila del nervio óptico.

La vascularización del nervio óptico anterior es una compleja red de vasos sanguíneos (Figs. 2 y 3) con un aporte arterial doble y un único vaso conformando el drenaje del flujo venoso. Gran parte del nervio óptico anterior recibe su aporte sanguíneo de las arterias ciliares posteriores, que son desafortunadamente menos accesibles a nuestras técnicas de investigación que la circulación retiniana. Las arterias ciliares posteriores cortas son arterias que se originan como ramas colaterales de la arteria oftálmica, y emergen de ella en número de seis a doce cuando dicha arteria cruza el nervio óptico. Presentan ramas para la cara interna de la esclerótica y ramas que se anastomosan entre sí y forman un anillo arterial llamado círculo de Zinn-Haller.

Muchos estudios de laboratorio han demostrado que el aporte vascular del nervio óptico varía dependiendo de la región.¹²² La capa superficial de la CFNR es sustentada principalmente por las arteriolas de la retina adyacente, que derivan de la ACR (Fig. 2).

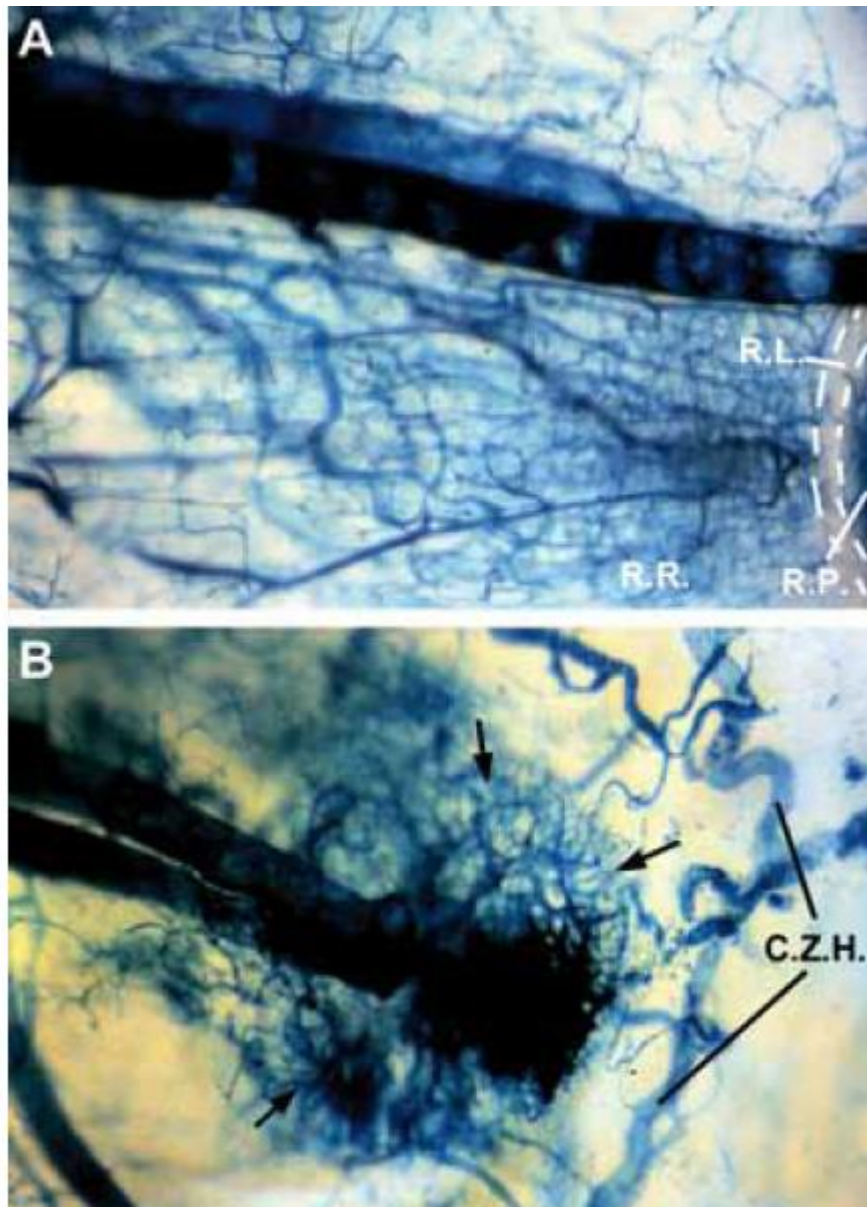


Figura 2 Región prelaminar de la papila del nervio óptico. **(A)** Visión lateral de la vascularización papilar. RR (región retrolaminar); RL (región laminar); RP (región prelaminar). **(B)** Vascularización de la región prelaminar (flechas). C.Z.H. (circulo de Zinn-Haller). Técnica de diafanización y relleno vascular con polímeros. (Tomada de Salazar y col., 2013)¹²²

La ACR habitualmente no contribuye al aporte sanguíneo de las regiones preliminar o laminar, aunque puede dar ocasionalmente pequeñas ramas en el nervio óptico retrolaminar. Las regiones preliminar, laminar y retrolaminar están vascularizadas por ramas de las arterias de la piamadre y las arterias ciliares

cortas posteriores, originándose ambos conjuntos de vasos de las arterias ciliares posteriores. La vascularización del NO en la región retrolaminar varía en función de la localización central o periférica del tejido. Así, la zona axial o central se nutre fundamentalmente de los vasos procedentes de la ACR, mientras que la zona periférica recibe vasos procedentes de la ACR a través de sus arterias piales o de vasos derivados del sistema siliar desde el círculo de Zinn-Haller y la coroides peripapilar. En las zonas más posteriores es importante el aporte desde las ramas de la arteria oftálmica y sus colaterales. El drenaje venoso del nervio óptico anterior se realiza casi exclusivamente a través de la vena central de la retina y sus ramas tributarias (Fig. 4).

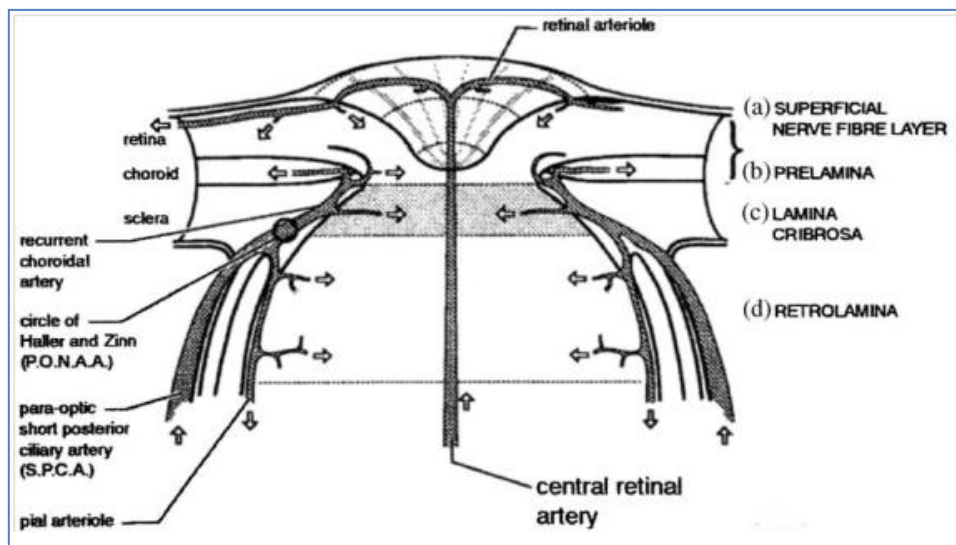


Figura 3. Diagrama del aporte de flujo sanguíneo de la retina, la coroides y la porción anterior del nervio óptico. (Tomado de Flammer, 2002)¹²³

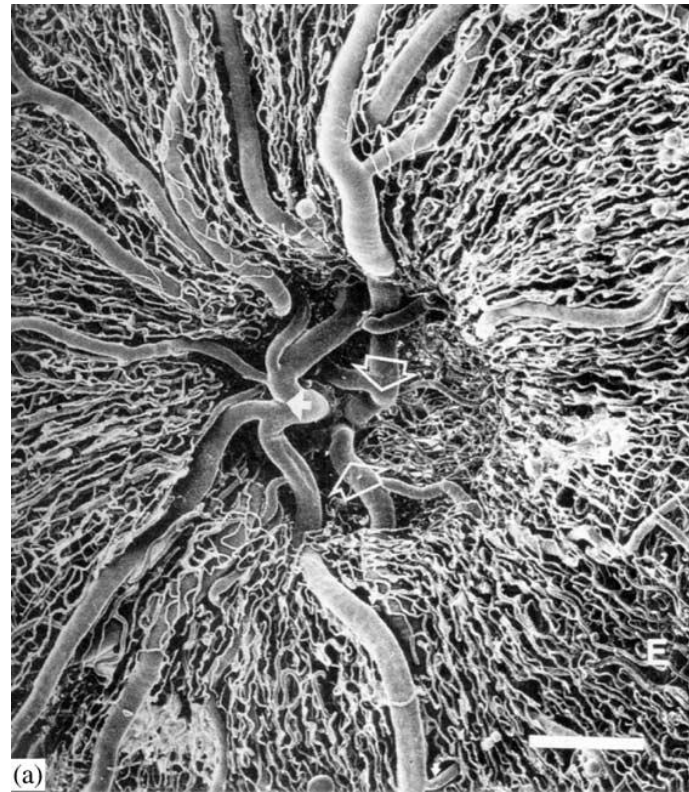


Figura 4. La arteria central de la retina (flecha compacta) se divide cerca de la superficie de la papila del nervio óptico. Las ramas tributarias de la vena central de la retina (flechas huecas) se encuentran profundas en la excavación papilar fisiológica. Los capilares radiales peripapilares están en el borde (E) de la papila y son indistinguibles de los capilares peripapilares de la retina. Las ramas arteriolares pequeñas de la retina (flechas compactas blancas pequeñas) irrigan la capa de fibras nerviosas superficiales de la retina (Tomado de Flammer, 2002)¹²³

El endotelio vascular también juega un papel relevante en la regulación del tono vascular. El endotelio sintetiza varios agentes vasoactivos que participan en el mantenimiento del tono vascular y la regulación del flujo sanguíneo en el nervio óptico. Los vasomoduladores derivados del endotelio incluyen prostanoïdes, óxido nítrico, endotelinas y angiotensina. Utilizando este conjunto de mecanismos reguladores, la perfusión del nervio óptico se mantiene relativamente constante bajo condiciones normales. Sin embargo, se podría esperar que una alteración en alguna parte de este sistema pudiera originar una alteración de la perfusión. Un ejemplo de fallo regulatorio

potencial se encuentra en los pacientes con glaucoma que presentan concentraciones sistémicas de endotelina-1 anormalmente elevadas. La endotelina-1 es un potente vasoconstrictor, producido por la células vasculares endoteliales, que juega un papel importante en la regulación del flujo en el sistema cardiovascular y también en el nervio óptico.¹²⁴ En algunos individuos con GPAA se ha observado una concentración de endotelina-1 en plasma¹²⁵ y humor acuoso mayor de lo normal. Esta elevada concentración de endotelina-1 se ha asociado con un flujo sanguíneo reducido en las arterias ciliares posteriores, que dan el aporte a la vascularización del nervio óptico.¹²⁶ El papel de la vasorreactividad alterada de la endotelina-1 también ha sido estudiado en pacientes con GNT.¹²⁷ El vasoespasmo periférico se ha encontrado asociado con el GNT y tras este hallazgo se ha hipotetizado que una alterada autorregulación endotelial del aporte sanguíneo a la papila del nervio óptico pudiera estar presente en estos casos.

Actualmente la apoptosis se presenta como la explicación final para la muerte de CGR en el glaucoma. La apoptosis es un proceso de suicidio celular individual, esto se puede iniciar tras una pérdida del flujo retrógrado de factores de crecimiento neurotrófico de los axones dañados debido a agresiones neuronales que se producen en la lámina cribosa. La interrupción de la integridad axonal en esta vulnerable región anatómica dispara la muerte de CGR.

1.5.3. FLUJO SANGUÍNEO OCULAR

El flujo sanguíneo ocular (FSO) hace referencia a la distribución de la sangre oxigenada a la largo de la vascularización del ojo,¹²⁸ y se define como el cociente entre presión de perfusión ocular (PPO) y resistencia al flujo (RF): $FSO = PPO/RF$.

El FSO dispone de mecanismos de autorregulación, que se corresponden con la capacidad del lecho vascular de modificar su resistencia para mantener un flujo sanguíneo adecuado a los tejidos en todas las situaciones. La autorregulación del flujo ocular se realiza fundamentalmente mediante la variación del diámetro de las arteriolas de los sistemas de irrigación ocular, desencadenándose una respuesta vasoconstrictora o vasodilatadora. El diámetro de los vasos sanguíneos oculares puede regularse por múltiples mecanismos: neurogénicos (sistema nervioso simpático y parasimpático), metabólicos (óxido nítrico, adenosina, endotelina, prostaglandinas) y miogénicos. También pueden tener efecto vasoactivo hormonas y fármacos.¹²⁹

Se ha visto que la porción prelaminar del nervio óptico tiene una autorregulación muy rápida a estímulos como la disminución de la PPO, por lo que se piensa que los mecanismos de autorregulación más importantes son los metabólicos, ya que los miogénicos tardan más tiempo en desarrollarse. Los mediadores implicados en esta autorregulación serían: endotelina 1, lactato, adenosina, óxido nítrico, prostaglandinas y hormonas circulantes.¹²⁹

La disregulación del FSO con la consiguiente hipoxia tisular se ha implicado como un componente del mecanismo patogénico de la degeneración del nervio óptico y de la pérdida de CGR. Existe evidencia suficiente para apoyar la opinión de que el FSO está en efecto reducido en al menos una parte de los pacientes con glaucoma.¹²³ Muchos pacientes con glaucoma muestran alteraciones vasculares tales como vasoespasmo, hipotensión sistémica, defectos angiográficos de perfusión vascular y alteraciones en los parámetros de flujo sanguíneo que pueden conllevar una reducción de la perfusión vascular de la papila del nervio óptico y la retina.¹ La cuestión es si esta alteración del flujo sanguíneo es solamente una consecuencia de la enfermedad glaucomatosa (ya sea debido a un aumento de la PIO o debido a la neuropatía óptica glaucomatosa) o bien si existe un componente vascular primario que potencialmente pudiera estar involucrado en la patogénesis del glaucoma, o incluso en la disregulación del humor acuoso.

La posibilidad de que la reducción del FSO sea solo un efecto secundario es poco probable. En primer lugar, la reducción del flujo sanguíneo no se limita únicamente al ojo, sino que también puede ser encontrado detrás del ojo e incluso en la periferia. En segundo lugar, la reducción del flujo de sangre al menos en algunos pacientes precede a la neuropatía óptica glaucomatosa.¹³⁰ La interrupción del FSO es poco probable que sea debido únicamente a la PIO, ya que es también aún más pronunciado en el GNT que en los pacientes con GPAA. Así mismo, las hemorragias del disco óptico ocurren en todas las etapas de la enfermedad y con mucha más frecuencia en el GNT que en GPAA. Esto indica que las causas de las hemorragias de disco no se pueden explicar solamente por el daño y aun menos por la PIO. Todas estas observaciones indican que al menos una parte importante de la reducción del FSO es primario.

Hay suficiente evidencia para asumir este componente primario (es decir, no causado por la PIO) de la reducción del FSO en los pacientes con glaucoma. Teóricamente esto podría deberse a tres posibilidades: el aumento de la resistencia al flujo, la reducción de la presión de perfusión y el aumento de la viscosidad de la sangre.

Algunos estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre la presión diastólica sanguínea baja y una PPO baja en la incidencia, prevalencia y progresión del glaucoma.^{102, 131-133} Parece que la hipotensión vascular produce una reducción del flujo arterial a nivel del nervio óptico, lo cual se puede ver agravado por una PIO alta, que da lugar al daño glaucomatoso. El flujo vascular baja por las noches, produciéndose el nivel más bajo a las 2-3 h. de la madrugada, coincidiendo con el pico de PIO. Esto conduce a una crisis en los procesos hemodinámicos del nervio óptico.

A día de hoy, no se dispone todavía de evidencia directa sobre el papel de la isquemia en la patogénesis del glaucoma¹³⁴ y actualmente el papel clínico de las medidas de flujo sanguíneo en el manejo del glaucoma no está claro. Sin embargo, los factores de riesgo vasculares deberían tenerse en cuenta en el manejo del glaucoma, especialmente cuando las cifras de PIO tras monitorización durante 24 horas resultan bajas y los campos visuales muestran un daño grave y progresivo.

1.5.3.1. Presión de Perfusión Ocular

La importancia de la perfusión del nervio óptico en la patogenia del glaucoma es indudable.^{135, 136} Según Flammer,¹²³ en el ojo glaucomatoso la perfusión ocular a nivel de la retina y la coroides no es normal y es frecuente encontrar zonas de isquemia en

órganos adyacentes e incluso distantes. En esta línea, existen ciertas evidencias de que el glaucoma puede actuar a través de la influencia de la PIO sobre la perfusión papilar.¹³⁷ La tensión arterial (TA) también puede afectar a la perfusión de la papila del nervio óptico influyendo en la presión de perfusión y también, de forma especial, en la HTO prolongada, influyendo en el diámetro vascular.¹³⁸

La perfusión real de la papila del nervio óptico puede ser medida (ver apartado [MÉTODOS DE ESTUDIO DE LA PERFUSIÓN PAPILAR Y RETINIANA](#), pág. 117) pero estas medidas son difíciles de realizar, especialmente a gran escala.¹³⁹ Por esta razón, en los estudios epidemiológicos y clínicos, se utiliza una aproximación de la presión de perfusión en lugar de una medición de la perfusión papilar real. En muchos tejidos la presión de perfusión es esencialmente equivalente a la diferencia entre la presión arterial y la presión venosa. En el ojo, la presión de perfusión ocular media (PPO media; PPOM) real se estima habitualmente mediante la diferencia entre la TA y la PIO.¹⁴⁰ En los estudios clínicos, la TA a nivel de la arteria braquial es considerada habitualmente representativa de la TA sistémica y se utiliza para el cálculo de la TA en la arteria oftálmica para la determinación de la PPO. Consecuentemente, la PPO es una medida teórica, que puede entenderse como la posible presión con la que la sangre de la ACR llega al ojo antes de entrar en el nervio óptico.

Por lo tanto, la TA y la PIO son los principales componentes de la PPO, que determina el aporte nutricional arterial hacia el lecho capilar. Dicho de otro modo, la PPO hace referencia a la presión disponible para conducir la sangre a través de la red vascular intraocular, estando el grado de perfusión influenciado por la RF, que es una

función del calibre vascular o el tono vascular.^{128, 139} Se sabe que cuando la PPO sobrepasa los rangos de la autorregulación se produce una reducción del FSO.¹²⁸

Las fórmulas más empleadas para determinar las diversas presiones de perfusión oculares se recogen en la tabla 3.

Tabla 3. Fórmulas para el cálculo de la presión de perfusión ocular.

El factor 2/3 se aplica por el descenso de la presión arterial entre el brazo y la arteria oftálmica cuando el sujeto está sentado.¹⁴¹

Presión de Perfusión Ocular (PPO):

$$PPO = TA - PIO$$

Presión de Perfusión Ocular Sistólica (PPOS):

$$PPOS = TAS - PIO^{128}$$

Presión de Perfusión Ocular Diastólica (PPOD):

$$PPOD = TAD - PIO^{102}$$

Presión de Perfusión Ocular Media (PPOM):

$$PPOM = TAM - PIO$$

$$PPOM = (2/3 TAD + 1/3 TAS) - PIO$$

$$PPOM = 2/3 [TAD + 1/3 (TAS - TAD)] - IOP$$

$$PPOM = 2/3 (1/3 TAS + 2/3 TAD) - PIO^{142, 143}$$

$$PPOM = 2/3 TAM - PIO^{128, 144, 145}$$

El factor 2/3 se aplica por el descenso de la presión arterial entre el brazo y la arteria oftálmica cuando el sujeto está sentado.¹⁴¹

Las definiciones y clasificación de los niveles de TA, según las Guías de la Sociedad Europea de Hipertensión y de la Sociedad Europea de Cardiología para el manejo de la hipertensión arterial del año 2013,¹⁴⁶ se muestran en la tabla 4. La prevalencia de la hipertensión arterial (HTA) se estima en un 30-45% de la población general, que se incrementa con la edad.

Tabla 4. Definiciones y clasificación de los niveles de tensión arterial en la consulta médica (mmHg).¹⁴⁶

Categoría	Sistólica		Diastólica
Óptima	<120	y	<80
Normal	120-129	y/o	80-84
Normal alta	130-139	y/o	85-89
Hipertensión grado 1	140-159	y/o	90-99
Hipertensión grado 2	160-179	y/o	100-109
Hipertensión grado 3	≥180	y/o	≥110
Hipertensión sistólica aislada	≥140	y	<90

La categoría de TA se define por el nivel más elevado de TA, tanto sistólica como diastólica. La hipertensión sistólica aislada debe ser graduada como grado 1, 2 o 3 de acuerdo a los valores de TA sistólica en los rangos indicados.

1. 6. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE GLAUCOMA

1.6.1. ESTUDIO DEL ÁNGULO IRIDO-CORNEAL

La posición del cristalino y el iris determinan la profundidad de la cámara anterior, en cambio la amplitud de la cámara anterior está definida por el punto de inserción del iris en el cuerpo ciliar, el contorno periférico del iris y el tamaño pupilar. Los ojos con una cámara anterior profunda habitualmente tienen ángulos irido-corneales amplios, en cambio el contorno angular de ojos con una cámara anterior poco profunda suele ser estrecho. Cuando el ángulo formado entre el iris y la superficie de la malla trabecular se encuentra entre 20° y 45° , se establece que la cámara anterior de ese ojo es amplia. Los ángulos inferiores a 20° se denominan ángulos estrechos. Cuanto más estrecho es el ángulo, más cercano se encuentra el iris de la malla trabecular, aumentando así las posibilidades de que se produzca un cierre angular.

Otro concepto similar pero diferente es la diferenciación de ángulo irido-corneal en abierto y cerrado. Un ángulo irido-corneal abierto es aquel en el que el humor acuoso está bañando las estructuras del trabeculum, en cambio un ángulo irido-corneal cerrado es aquel en el que el iris periférico está en contacto con la malla trabecular y por tanto impide la salida del ojo del humor acuoso, clasificándose en este caso como un ángulo irido-corneal cerrado.

Para la valoración del ángulo irido-corneal contamos con la gonioscopia, que permite diferenciar anatómicamente un ángulo irido-corneal abierto de un ángulo irido-corneal cerrado.

1.6.1.1. Gonioscopia

La gonioscopia es un examen biomicroscópico del ángulo irido-corneal. Existen diferentes técnicas para la realización de la gonioscopia:

- **Gonioscopia indirecta:** mediante lentes como la de Goldmann y Zeiss que presentan espejos angulados se permiten la observación y estudio del ángulo irido-corneal. La amplitud del ángulo se puede clasificar de varias maneras. La clasificación más utilizada es la creada por Shaffer. Esta clasificación se basa en la visualización de las estructuras angulares como medida indirecta de la amplitud angular. Una vez que la lente se encuentra posicionada sobre el ojo, se analizan las estructuras visibles en el ángulo irido-corneal. Dependiendo de las estructuras que se puedan visualizar mediante la gonioscopia indirecta se podrá definir la amplitud angular.

- **Gonioscopia de indentación:** mediante la variación deliberada de la presión aplicada sobre la córnea con una lente de contacto indirecta, el observador aprecia los efectos de esta presión en la amplitud del ángulo. Un aumento de presión desplaza la córnea central y hace que el humor acuoso se mueva hacia el ángulo, haciendo que éste adquiera una conformación más abierta.

- **Gonioscopia directa:** se lleva a cabo con una lente de Koeppel, con la cual se examina el ángulo mediante visualización directa. Para llevar a cabo este tipo de gonioscopia el paciente debe estar en posición decúbito supino.

1.6.2. PRESIÓN INTRAOCULAR

La PIO ha demostrado ser uno de los principales factores de riesgo para la aparición y la progresión del GPAA, y además es el único factor conocido sobre el que se puede actuar y que puede ser modificado. En un estudio clásico llevado a cabo por Leydhecker y col.¹⁴⁷ se tomó la PIO a más de 10.000 individuos normales, obteniéndose una media de 15,8 mmHg con una desviación estándar de 2,6 mmHg.

Un gran número de estudios encontraron una mayor prevalencia de PIO elevada (más de 21 mmHg) en la población de lo que sería predecible mediante análisis estadísticos Gaussianos.^{57, 62} Por lo tanto, la PIO anormal debe ser definida como aquella que causa un daño en el nervio óptico en un ojo en particular. Como existe una diferente susceptibilidad de los ojos a los efectos de la PIO, es difícil saber a priori qué nivel de PIO va ser dañino para un paciente en particular.

Como regla general la PIO es similar tanto en los ojos derechos como izquierdos de los individuos normales. Diferencias de 4 mmHg o más entre ambos ojos en sujetos sanos solamente se aprecian en un 4% de la población, siendo estas diferencias más frecuentes en pacientes con glaucoma.¹⁴⁸ La PIO elevada con la presencia de glaucoma se ha asociado a una disminución de la esperanza de vida según el estudio de Framingham.¹⁴⁹

Diferentes factores afectan a la PIO entre ellos los más importantes son:

- Edad: la mayoría de estudios encuentran una correlación positiva entre la edad y la PIO.^{150, 151} Parte de los efectos del aumento de la edad sobre la PIO

son el resultado de un incremento de la TA, incremento de la frecuencia cardíaca y de la incidencia de obesidad.

- Sexo: parece que las mujeres tienen un mayor nivel de PIO que los hombres especialmente después de los 40 años. En un estudio se mostró que las mujeres tenían mayor PIO sin glaucoma, y los hombres más frecuentemente padecían GPAA.¹⁵²

- Raza: en Estados Unidos las personas afroamericanas tienen un mayor nivel de PIO que las personas de raza blanca.^{61, 153}

- Variación diurna: durante el curso del día la PIO varía entre 3-6 mmHg en individuos normales.^{154, 155} Los pacientes con glaucoma presentan una mayor variación de la PIO, que puede llegar a ser de hasta 30 mmHg. En muchas personas la variación diurna de la PIO sigue un patrón reproducible, con la presión máxima en las primeras horas de la mañana y la presión mínima en las últimas horas de la noche. La mayor parte de la variación diurna de la PIO está causada por fluctuaciones en la formación de humor acuoso.

- Factores cardiovasculares: un número importante de estudios han mostrado la correlación entre PIO y TA.^{156, 157} Grandes cambios en la TA se acompañan de pequeños cambios en la PIO. El incremento de la presión venosa episcleral está asociado con una PIO elevada. El aumento de PIO generalmente en estos casos es similar al grado de aumento de la presión venosa episcleral.

- Ejercicio: el ejercicio intenso produce una reducción temporal de la PIO. Ejercicios muy intensos como el levantamiento de peso pueden producir una elevación significativa de la PIO, probablemente debida a una elevación de la presión intracraneal que se trasmite al sistema venoso periocular.
- Estilo de vida: la elevación de la PIO se asocia con un aumento del índice de masa corporal, con un aumento del consumo de alcohol y el incremento en el consumo de cigarrillos, según un estudio japonés.¹⁵⁸
- Cambios posturales: cuando individuos normales cambian su posición desde una posición de sentado a una posición supina, la PIO puede aumentar tanto como 6 mmHg.¹⁵⁹ Una respuesta aun mayor se puede observar en pacientes con GPAA o GNT.^{160, 161} La presión venosa episcleral aumenta en la posición supina, contribuyendo al menos en parte al aumento de la PIO cuando un individuo se encuentra tumbado.
- Factores hormonales: la variación diurna de la PIO puede estar producido por el ciclo corticoideo.¹⁶² Así mismo, se ha podido constatar cómo la PIO varía con el ciclo menstrual,¹⁶³ y en el tercer trimestre del embarazo.^{164, 165}

1.6.2.1. Tonometría

Los instrumentos que se utilizan para medir la PIO se conocen con el nombre de tonómetros. Clásicamente se distinguen dos tipos de tonometría: la tonometría de aplanación, en la que se mide la fuerza necesaria para aplanar un área de córnea pequeña y la tonometría de indentación, que mide la cantidad de deformación que se

produce en el globo ocular como respuesta a un peso estándar aplicado sobre la córnea.

- **Tonometría de aplanación de Goldmann:** Este tipo de tonometría es el método más utilizado para medir la PIO y constituye la técnica de referencia para la medición tensional en cualquier estudio. Se basa en la ley de Imbert-Flick, que establece que presión (P) dentro de una esfera es igual a la fuerza (F) externa necesaria para aplanar una porción de la esfera dividida por el área (A) aplanada de ésta ($P=F/A$). Esta ley debe aplicarse a esferas en las que el espesor de la esfera es infinitamente fina, y éste no es el caso de la córnea, donde ha quedado ampliamente demostrado que variaciones en el grosor corneal interfieren en la exactitud del valor obtenido al realizar la tonometría de aplanación.¹⁶⁶⁻¹⁷¹ De esta forma, en córneas gruesas el valor de la medida tomada está falsamente elevado y en córneas delgadas el valor está falsamente disminuido.¹⁶⁶⁻¹⁷¹ En el año 2002 el estudio sobre el tratamiento de la HTO puso nuevamente de manifiesto la importancia del grosor corneal a la hora de evaluar el resultado de la medición de PIO.^{59, 172}

La **paquimetría** es la prueba mediante la que se mide el espesor corneal. En general un grosor corneal central normal está en torno a 490-560 micras, aumentando desde el ápex al limbo donde el grosor se aproxima a las 700-900 micras. Existe cierta variabilidad según la raza (los individuos de raza negra tienen córneas más delgadas que los caucásicos).^{5, 173-175} Hay dos formas de realizar la paquimetría, una de ellas es la paquimetría óptica y la otra la paquimetría ultrasónica. Ésta última es la que se considera de referencia para la medición del espesor corneal central. La manera en la que se realiza la paquimetría ultrasónica es aplicando la punta de la sonda

perpendicularmente al centro de la córnea. El terminal emite una onda de 20 MHz que es reflejada por la interfaz endotelio-humor acuoso. El espesor corneal central depende del tiempo transcurrido desde la salida a la llegada de la onda. El espesor corneal en micras (D) es el producto de la velocidad del sonido en metros por segundo (C) por la mitad del tiempo empleado en microsegundos (T): $D = C \cdot T/2$.

Otros tonómetros disponibles en la actualidad son: tonómetro de Perkins, tonómetro Draeger, Tonopen, tonómetro de aire, ORA (Ocular Response Analyzer™), tonómetro de Schiøtz, tonómetro de rebote, transpalpebral, de contorno dinámico, etc. Cada uno de ellos se basa en fundamentos diferentes y su grado de correlación con la tonometría de aplanación de Goldmann es variable.

1.6.3. EXPLORACIÓN ESTEREOSCÓPICA DEL NERVIÓ ÓPTICO Y DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS

La evaluación estereoscópica del nervio óptico es el examen fundamental para el diagnóstico y seguimiento del glaucoma. Este examen se suele realizar en la lámpara de hendidura utilizando una lente que puede ser de contacto o de no contacto. Esta evaluación también se puede realizar analizando fotografías obtenidas de manera estereoscópica. La documentación inicial de la papila en la situación basal se realiza habitualmente mediante estereofotografía estándar. Para realizar este examen se necesita que la pupila tenga un mínimo de 4 mm de diámetro. Las fotografías papilares son un método muy útil en la documentación de cambios en el nervio óptico a lo largo del tiempo.

Diferentes alteraciones morfológicas pueden aparecer en el glaucoma:

Alteraciones morfológicas a nivel papilar:

- Tamaño de la papila del nervio óptico: el tamaño medio del disco óptico en la raza blanca es entre 2,1 y 2,8 mm,^{2,176} y este área es independiente de la edad después de la primera década de vida. El tamaño del disco óptico está relacionado con la raza: como regla general es más pequeño en personas de raza blanca, intermedio en personas de raza asiática, y grande en personas de raza negra.¹⁷⁷
- Forma del nervio óptico: la forma oval del disco óptico normal presenta un tamaño vertical aproximadamente 7%-10% mayor que el tamaño horizontal.¹⁷⁸

La forma del disco óptico se correlaciona con el grado de astigmatismo corneal, correspondiendo el eje del astigmatismo con eje mayor del disco óptico.

- Tamaño del ANR: el ANR es la extensión intra-papilar de la CFNR. Existe una correlación directa entre el tamaño del disco óptico y el ANR, presentándose un ANR de mayor tamaño en los discos ópticos más grandes. Esto indica que hay una mayor reserva axonal en los ojos que presentan unos discos ópticos más grandes.¹⁷⁹
- Forma del ANR: la forma oval vertical del disco óptico y la forma oval horizontal de la excavación papilar contribuyen a la forma del ANR. De mayor a menor amplitud en el ANR nos encontramos los diferentes cuadrantes: inferior, superior, nasal y la zona donde el ANR está más adelgazado de forma fisiológica es el sector temporal (regla "ISNT").¹⁸⁰ Durante la progresión del glaucoma, el ANR se pierde de manera difusa en todos los sectores, y esta disminución del ANR se asocia habitualmente a una pérdida en el CV. La pérdida del ANR se manifiesta primeramente en la región supero-temporal e ínfero-temporal, seguida de una pérdida del sector temporal, y finalmente se pierde la región nasal del ANR.¹⁸¹ Este patrón de pérdida es muy parecido al patrón observado clínicamente en la pérdida de CV.
- Índice Excavación/Papila (E/P): este índice pone en relación el tamaño de la excavación papilar con el tamaño del disco óptico. Esta ratio es muy variable encontrando ojos sin glaucoma en pacientes que presentan hasta un índice de 0,8.¹⁸² Este cociente es mayor en los ojos que tienen discos ópticos más grandes en comparación con los ojos con discos ópticos más pequeños.

- Posición de los vasos intrapapilares: se ha observado que existe una susceptibilidad local a la pérdida de ANR en los sectores más alejados de las ramas principales de los vasos centrales retinianos. Mientras la excavación se va haciendo más grande, los vasos retinianos van siendo desplazados externamente hacia la pared nasal del disco óptico.¹⁸³

Alteraciones morfológicas a nivel peripapilar:

- Hemorragias peripapilares: las hemorragias peripapilares (en “astilla”), observadas en los pacientes con glaucoma se presentan alrededor del borde de la papila del nervio óptico. Habitualmente se encuentran localizadas en la CFNR extendiéndose desde el borde de la papila a la retina. Pueden perdurar desde 2 a 35 semanas, pero habitualmente estas hemorragias desaparecen a las 10-15 semanas.¹⁸⁴ Se producen en presencia de ANR preservado, y no se suelen encontrar habitualmente en pacientes con una avanzada atrofia óptica glaucomatosa. Este tipo de hemorragias se han asociado con una progresión del daño glaucomatoso reflejado en cambios en la papila del nervio óptico y CV entre 1 y 7 años después de haber presentado dicha hemorragia.
- Defectos en la CFNR: este tipo de defectos se pueden observar mediante oftalmoscopia y se pueden apreciar en cualquier tipo de atrofia del nervio óptico. Existen dos tipos de patrón de pérdida de la CFNR, de manera difusa y de manera localizada. La pérdida localizada de la CFNR es más fácilmente diagnosticable, pero menos frecuente. Esta prueba ha demostrado tener una sensibilidad entre el 84% y el 94%, y una especificidad entre el 3% y el 17%.^{185, 186}

- Atrofia coroidea peripapilar: se ha observado un aumento de la prevalencia de atrofia coroidea peripapilar en pacientes con neuropatía óptica glaucomatosa en comparación con la población normal. Clásicamente se han distinguido dos tipos diferentes de atrofia coroidea peripapilar. Oftalmoscópicamente la zona más periférica al nervio óptico se conoce como zona "alfa" y se caracteriza por una hipo o hiper-pigmentación y un adelgazamiento de la capa corio-retiniana, teniendo unos límites poco definidos. Existe otra zona de degeneración peripapilar que se conoce como zona "beta", que se encuentra más cercana a la papila del nervio óptico y suele ser más fácilmente distinguible porque tanto la esclera como los vasos coroideos de gran calibre son visualizados. Cuando ambas zonas de degeneración peripapilar se presentan en un mismo ojo la zona "beta" siempre se encuentra más interna que la zona "alfa". Histológicamente la zona "alfa" representa irregularidades en el epitelio pigmentado de la retina y la zona "beta" representa una zona inexistente de epitelio pigmento de la retina y fotorreceptores y una capa coriocapilar muy atenuada. La atrofia óptica no glaucomatosa no se asocia a atrofia coroidea peripapilar de manera más frecuente que la población normal, por lo que el reconocimiento de atrofia peripapilar puede contribuir a la diferenciación clínica entre glaucoma y otros mecanismos de daño del nervio óptico.¹⁸⁷

1.6.4. ESTUDIO DEL CAMPO VISUAL

1.6.4.1. Generalidades

El estudio del CV es el método que se emplea para el seguimiento de la evolución del daño funcional producido por el glaucoma. El CV normal se ha descrito como una isla de visión en un mar de oscuridad. Esta isla de visión se extiende 60° hacia superior y nasal, 75° hacia inferior y 100° hacia temporal.

Previamente a la introducción de la realización de perimetría computarizada, la realización de los campos visuales se llevaba a cabo de forma manual, este método producía unos resultados muy influenciados por la experiencia y capacidades del examinador. Clásicamente se distinguen dos tipos de perimetría:

- **Perimetría kinética:** se realiza manualmente por confrontación, habitualmente usando el perímetro de Goldmann. En este tipo de perimetría un estímulo de intensidad constante se presenta desde un punto de la periferia que el paciente no pueda percibir y se mueve aproximadamente a una velocidad de 2° por segundo hacia el punto de fijación, hasta que la persona examinada lo perciba. Esta maniobra se repite en los diferentes meridianos separados 15° aproximadamente hasta completar los 360° del CV. En ese momento el examinador define una serie de puntos que pueden ser conectados entre sí, describiendo así un isóptero que se corresponde al estímulo utilizado.

- **Perimetría estática:** en este tipo de perimetría se presentan estímulos de luminancia variable en la misma posición para obtener la sensibilidad umbral en cada punto del CV del paciente. A mayor número de puntos evaluados, mayor

número de defectos serán encontrados y cuantificados. La perimetría automatizada convencional utiliza la perimetría estática en la evaluación del CV.

1.6.4.2. Perimetría Automatizada Convencional: conceptos básicos

El área de visión percibida con un ojo en fijación y sin movimiento es lo que define el CV de ese ojo. Durante la realización de la perimetría la sensibilidad diferencial de luz se examina en diferentes localizaciones de la retina bajo unas condiciones de estudio predeterminadas. En la práctica clínica habitual el valor de sensibilidad no se expresa en valores de luminancia física (candelas/m²), sino que se expresa en una escala de decibelios (dB). Para una evaluación precisa de los diferentes valores de sensibilidad, el tamaño del estímulo, la luminancia del fondo, el tiempo y color de la exposición, etc. necesitan estar fijados y definidos previamente a la exploración.

Diferentes patologías oculares, entre la que se encuentra el glaucoma, pueden producir una pérdida uniforme o localizada de la sensibilidad que se estudia en el CV. El objetivo de la realización de la perimetría es poder detectar esta disminución de la sensibilidad en una etapa temprana de la enfermedad y poder seguir este defecto a lo largo del tiempo. La probabilidad de percibir un estímulo varía del 0% al 100%. La sensibilidad de cada punto de la retina se define como aquel estímulo de luminancia que es capaz de ser percibido un 50% de las veces. Se define como umbral a aquel estímulo con un 50% de probabilidad de ser visto, y como umbral luminoso diferencial a la mínima intensidad luminosa necesaria para poder ser diferenciada de otra (intensidad mínima a la que un estímulo puede ser distinguido del fondo). La

probabilidad de percepción del estímulo viene determinada por la curva de probabilidad de percepción (“Frequency-of-seeing-curve”, FOSC) (Fig. 5).

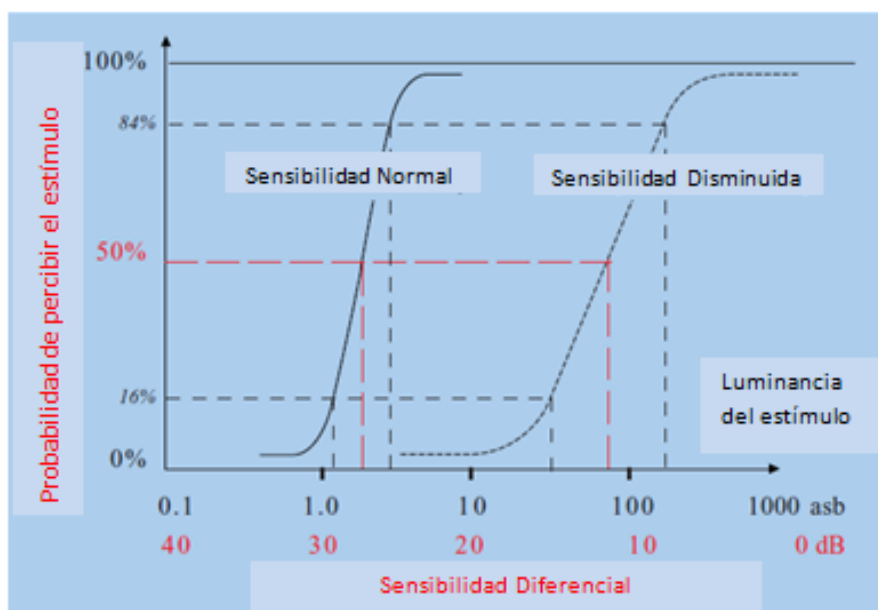


Figura 5. Curva de probabilidad de percepción. (Tomada de Weijland y col., 2004)¹⁸⁸

Los 30º centrales del campo visual se conocen como CV central y comprende el 83% del córtex visual y prácticamente todas las patologías oculares se pueden encontrar en esta área. El CV periférico, por el contrario, se define como aquél que excede los 30º centrales y generalmente solamente se estudia en determinadas situaciones patológicas.

Para poder interpretar el CV realizado por una persona, es necesario tener lo que se conoce como CV “normal” para esa edad; estos campos visuales normales están estandarizados. La pérdida anual de sensibilidad está fijada alrededor de 0,065 dB, comenzando a partir de los 20 años.

La luminosidad se puede medir tanto en candelas/metro² (cd/m²) como en apostilbios (asb) (1cd/m² = 3,14 asb). La sensibilidad retiniana medida por medio de la

perimetría se expresa en valores de dB, lo que corresponde a una escala logarítmica donde 1 dB equivale a 0,1 unidades logarítmicas. La definición de dB varía entre cada instrumento de perimetría. Habitualmente al máximo estímulo luminoso se le asigna el valor de 0 dB y en consecuencia un estímulo de 0,1% de la luminancia máxima correspondería a 10 dB.

En la perimetría automatizada existen básicamente dos tipos de estrategia: tests supraumbrales, en los que el perímetro detecta la capacidad de ver o no un estímulo (estrategia de “screening”), y tests umbrales, que se caracterizan por detectar en cada punto la sensibilidad retiniana. La perimetría automatizada convencional recurre a la medición del umbral de luz de los diferentes puntos perimétricos. Se estableció un descenso de sensibilidad de 5 dB como un criterio de daño glaucomatoso en cualquiera de los puntos explorados del CV.¹⁸⁹ A partir de ese momento se desarrollaron los primeros mapas probabilísticos.¹⁹⁰ Así en 1991 se estableció como criterio de anormalidad perimétrica la existencia de tres puntos contiguos, no situados en la periferia, de 5 dB de desviación, con al menos uno de ellos mayor de 10 dB. Atendiendo a estos criterios, se obtenían unos valores de sensibilidad y especificidad en pacientes glaucomatosos del 92% y 84%, respectivamente.¹⁹¹ Un estudio en profundidad de los mapas probabilísticos llevaron a definir unos criterios de defecto perimétrico que ofrecían un balance óptimo entre sensibilidad y especificidad, dando como patológico un grupo de tres o más puntos con una $p < 5\%$, o de dos puntos con una $p < 1\%$, en ambos casos fuera de la corona marginal y de los polos de la mancha ciega.¹⁹² En 1995 se definieron los índices globales del CV, donde se estableció que un descenso de la desviación media a 0,001 (con una $p < 0,05$) era criterio perimétrico de patología. Estos criterios muestran en pacientes glaucomatosos una especificidad

entre el 84% y 94% y sensibilidades entre el 68% y 91%, dependiendo del límite de probabilidad seleccionado.¹⁹³

Los dos perímetros convencionales más utilizados son el perímetro Humphrey (programas 24-2 o 30-2) y el Octopus 32. Estos programas miden la sensibilidad retiniana en 54 o 76 puntos de los 24 o 30 grados centrales, respectivamente. En 1979, Kampik y col., demostraron la superioridad del perímetro automatizado Octopus con respecto a la perimetría manual (tipo Goldmann) en la detección de escotomas relativos en el glaucoma, permitiendo un mejor seguimiento de la enfermedad.²⁰²

1.6.4.3. Estrategias para la medición de la sensibilidad en perimetría

Estrategia estándar

En esta estrategia clásica de medición de la sensibilidad retiniana, se varía el estímulo incrementando o disminuyendo la luminancia (“bracketing”) del estímulo hasta que se encuentra el valor de luminancia o sensibilidad que el paciente percibirá el 50% de las veces. El programa presenta una serie de estímulos más o menos luminosos y el ordenador que está recogiendo la información de la perimetría almacena la información del punto estimulado como visto o no visto. En cualquier punto el examen comienza analizando la respuesta a un estímulo de intensidad similar a algún punto cercano ya evaluado. La sensibilidad se determina primero con saltos de 4 dB, posteriormente con saltos de 2 dB y finalmente con saltos de 1 dB para llegar a tener una precisión de ± 1 dB.

Estrategia Swedish Interactive Thresholding Algorithm (SITA) de Humphrey

La exploración perimétrica SITA (“Swedish Interactive Thresholding Algorithm”, Algoritmos Suecos de Umbrales Interactivos), introducida en 1997, permite reducir notablemente el tiempo de exploración respecto a los algoritmos de exploración de umbral completo manteniendo la calidad de la prueba.^{194, 195} Así, el número de estímulos presentados al individuo es menor y el tiempo de ejecución se reduce hasta un 50% en la estrategia tipo “SITA Standard”, o incluso un 70% si se realiza un “SITA Fast”. De cualquier modo, el tiempo de exploración depende de la severidad del defecto perimétrico, estableciéndose una correlación positiva entre ambas variables.

Estrategia TOP

La estrategia TOP (“Tendency Oriented Perimetry”), utilizada en los perímetros Octopus desde 1997, reduce el tiempo de exploración en un 80%. Este método de análisis de los campos visuales tiene en cuenta la correlación de la sensibilidad de un punto con los de los 4 puntos vecinos (Fig. 6). Esta estrategia ha sido adaptada para las mallas 32 (regular) y G1 (irregular) del perímetro Octopus. Las mallas son divididas en 4 sub-matrices con puntos repartidos de manera regular en el caso de 32 y simétrica en el caso de G1. Para ganar simetría, en el caso de la malla G1, se han añadido ocho puntos paracentrales.

Existe una interdependencia anatómica y topográfica de los defectos que nos encontramos en los campos visuales, estableciéndose lo que se conoce como una tendencia entre las sensibilidades de las zonas vecinas. La estrategia TOP utiliza esta característica de interdependencia de dos maneras diferentes: primero para

determinar la sensibilidad del punto que se está evaluando mediante la estrategia de bracketing vertical y de una manera accesoria para determinar la sensibilidad de los puntos vecinos mediante interpolación. Lo que significa que en vez de medir cada punto 4-6 veces, la sensibilidad de cada punto se ajusta 5 veces realizando una sola medida por punto (uno de los ajustes se realiza con un estímulo directo de la sensibilidad y los otros 4 ajustes se realizan por los resultados obtenidos de los estímulos de las localizaciones vecinas). En el caso de la matriz G1, la interpolación tiene también en cuenta la distancia entre los puntos, ya que la separación entre ellos no es regular.

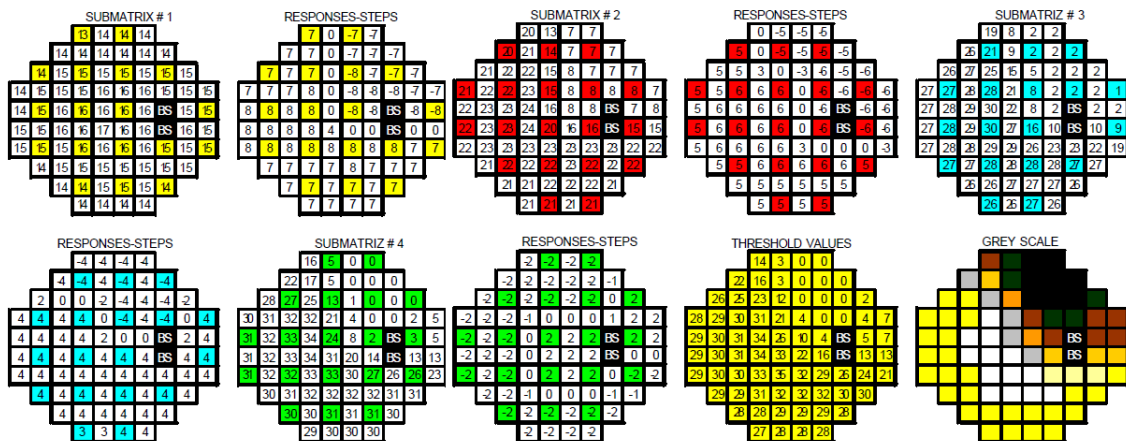


Figura 6. Esquema de un examen TOP en una malla 32 (perimetría Octopus).

Este tipo de estrategia fue introducida por González de la Rosa y en 1996 se encontró una correlación teórica con la estrategia convencional de bracketing de $r=0,998$ para la sensibilidad media y $r=0,002$ para el porcentaje de puntos patológicos.¹⁹⁶ Un año más tarde, se demostró por el mismo grupo de investigadores que para diferentes niveles de patología glaucomatosa la estrategia TOP producía

resultados comparables respecto a la estrategia de bracketing, con la ventaja de que la duración aproximada de la perimetría era cinco veces menor. Estas investigaciones se realizaron con la malla 32 del perímetro Octopus 1-2-3.¹⁹⁷

La estrategia TOP se comenzó a aplicar a la malla G1 de Octopus, también por el equipo de González de la Rosa.¹⁹⁸ La malla G1 consta de 59 puntos y para poder llevar a cabo una estrategia TOP se le añadieron 10 puntos de examen para ajustar los cálculos de las interpolaciones lineales. Estos 10 puntos son excluidos al final del examen. Dos de estos puntos se localizan en la sub-malla 3 y los restantes 8 puntos se localizan en la sub-malla 4. En 2003 se publicó un estudio multicéntrico, en el que participaron 11 instituciones, que demostró que la estrategia TOP aplicada a la malla G1 de Octopus tenía unos resultados similares a la estrategia de bracketing aplicada también a la malla G1, siendo el coeficiente de correlación del defecto medio $r=0,95$. El hallazgo más significativo es que el tiempo de duración del campo visual se disminuyó sustancialmente de $11,51 \pm 1,52$ minutos en la realización de las perimetrías G1 estrategia bracketing a $2,19 \pm 0,26$ minutos en la estrategia TOP G1.¹⁹⁹

1.6.4.4. Índices de campo visual en perímetro Octopus

- **Falsos positivos:** es el número de respuestas positivas tras la falta de estímulo. Se expresa en porcentaje. Cuando este porcentaje supera el 10%-15% se recomienda la repetición de la prueba. Un aumento de falsos positivos se puede ver en pacientes que están muy nerviosos o aquellos que quieren realizar la prueba con excesiva precisión.

- **Falsos Negativos:** es el número de faltas de respuesta con el estímulo lumínico más intenso en un punto donde el paciente había demostrado tener sensibilidad en un momento anterior de la prueba. Una tasa de falsos negativos mayor de 10-15% probablemente sea debida a una atención insuficiente por parte del sujeto explorado o a un estado cognitivo deteriorado del mismo.
- **Curva del defecto acumulativo:** gráfica que va ordenando de mayor a menor los valores de la sensibilidad hallados en los diferentes puntos de la exploración perimétrica. Esta gráfica también adquiere el nombre de curva de Bebie y no todos los tipos de perimetría representan esta curva en el análisis de los datos que se derivan de la realización de dicho estudio.
- **Desviación:** valor atribuido a la pérdida difusa de sensibilidad estimada de dB que se deriva del análisis de la curva de defecto acumulado.
- **Sensibilidad media (SM):** media de las sensibilidades de todos los puntos examinados en una perimetría.
- **Defecto medio (DM):** media de los defectos focales de cada punto examinado frente a unos valores de referencia. Alrededor del 90% de los campos visuales presentan unos valores de DM que se sitúan entre -2 y +2 dB.
- **Pérdida de varianza (LV):** es el cuadrado de la desviación estándar de los defectos focales en los diferentes puntos examinados. La raíz cuadrada de LV (sLV) es un índice que se utiliza más frecuentemente en la práctica clínica habitual para la detección de cambios en el CV.

- **Fluctuación a corto plazo (SF):** los resultados repetidos de sensibilidad obtenidos en determinados puntos pueden tener valores diferentes. La media de la desviación estándar del análisis de estos puntos es el valor de la fluctuación a corto plazo. Los valores varían de 1,5 dB en sujetos normales a 2,5 dB en sujetos con campos visuales alterados.

- **Pérdida de varianza corregida (cLV):** cuando la SF está elevada el valor de LV aumenta de manera acorde a la elevación de SF. cLV corrige el valor de la varianza restando el cuadrado de SF a LV, resultando en un valor más sensible que LV para la detección de defectos focales. El 90% de la población sin patología ocular presenta un cLV de menos de 2,5 dB.²

- **Factor de credibilidad (RF):** este índice representa la cooperación del paciente en la realización de la prueba. Se calcula mediante la suma de falsos positivos y falsos negativos hallados en una prueba divididos por el número total de estímulos utilizados para la determinación de falsos positivos y falsos negativos. Habitualmente este valor no debe ser mayor de 15%.

- **Efecto aprendizaje:** es un fenómeno que se puede dar en algunos sujetos y en el que la sensibilidad aumenta con la realización de los primeros campos visuales. Debido a este efecto aprendizaje en situaciones dudosas se aconseja repetir el CV.

1.6.4.5. Estadios del glaucoma

Cuando se discute acerca de los estadios de gravedad del glaucoma, el estado del CV se suele utilizar como la referencia más importante. Durante varios años se ha empleado un sistema de graduación basado en niveles discretos sugerido por Mills y col.²⁰⁰ y que es una modificación de la clasificación de Hodapp-Parrish (Tabla 5).²⁰¹ El “Glaucoma Staging System” utiliza una combinación de DM y PSD (“Pattern Standard Deviation”) para clasificar el estadio del daño.^{202, 203} Los sistemas de clasificación pueden tener un gran interés para los estudios científicos, estudios de coste, etc., pero tienen un valor limitado en el manejo clínico. Claramente, el seguimiento clínico del glaucoma tiene que ser capaz de detectar y cuantificar la progresión de la enfermedad antes de que los pacientes pasen de un estadio al siguiente.

Tabla 5. Clasificación de Hodapp del daño glaucomatoso basada en la perimetría.²⁰¹

<p>DAÑO GLAUCOMATOSO INICIAL</p> <ul style="list-style-type: none"> a) DM > -6 dB b) Menos de 18 puntos con una p<5% de ser normales, con menos de 10 puntos de probabilidad p<1% c) Ausencia de sensibilidad <15 dB en los 5 grados centrales
<p>DAÑO GLAUCOMATOSO MODERADO</p> <ul style="list-style-type: none"> a) DM entre -6 y -12 dB b) Menos de 37 puntos con una p<5% de ser normales, con menos de 20 puntos de probabilidad p<1% c) Ausencia de defectos absolutos (0 dB) en los 5 grados centrales d) Tan sólo un hemisferio puede tener sensibilidad <15 dB en los 5 grados centrales
<p>DAÑO GLAUCOMATOSO AVANZADO</p> <ul style="list-style-type: none"> a) DM < -12 dB b) Más de 37 puntos con una p<5% de ser normales y/o más de 20 puntos de probabilidad p<1% c) Defecto absoluto (0 dB) en los 5 grados centrales d) Sensibilidad <15 dB en los 5 grados centrales de ambos hemisferios

DM: desviación media

1.6.5. ESTUDIOS ELECTROFISIOLÓGICOS

1.6.5.1. Electrorretinograma

El electroretinograma (ERG) se basa en señales bioeléctricas que aparecen de pequeñas áreas retinianas estimuladas mediante estímulos luminosos. Las señales son recogidas por un electrodo no invasivo localizado en el ojo. Un mapa de la sensibilidad retiniana se establece analizando la amplitud de las señales recibidas, intentando valorar la pérdida de la función retiniana.

1.6.5.2. Potenciales Evocados Visuales

Los potenciales evocados visuales (PEV) se basan en el potencial eléctrico registrado por el sistema nervioso humano tras la presentación de un estímulo del CV. Actualmente la técnica de PEV que más se utiliza para el diagnóstico de glaucoma son los potenciales visuales multifocales evocados mediante estimulación por patrón reversible en damero (cuadrícula a manera de tablero de ajedrez). Consiste en un tablero de ajedrez o damas iluminado en la pantalla de un monitor que va cambiando sus casillas alternativamente entre blanco y negro. Cada cambio de uno a otro implica un estímulo que es captado por la retina y transmitido al cerebro. Mediante una serie de sensores colocados en distintos puntos del cráneo, se capta el paso de esta señal para obtener una onda representable gráficamente que se denomina P100, que es positiva y aparece unos 100 ms tras el estímulo.

1.6.6. ESTUDIO ESTRUCTURAL DE LA PAPILA DEL NERVIÓ ÓPTICO Y CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS

La evaluación estructural de la papila del nervio óptico y de la retina tiene gran importancia en el diagnóstico y seguimiento del glaucoma. Estas pruebas son utilizadas en la práctica clínica habitual como complemento a la biomicroscopía con lámpara de hendidura y las fotos de la papila del nervio óptico.

Existen principalmente tres técnicas de imagen en uso para llevar a cabo el diagnóstico y seguimiento del glaucoma. Estas técnicas son: oftalmoscopia con láser confocal de barrido, siendo el instrumento de referencia en esta categoría el HRT (“Heidelberg Retina Tomograph”), la tomografía de coherencia óptica (OCT), y la polarimetría láser, cuya aplicación comercial recibe el nombre de GDx. La papila del nervio óptico puede ser evaluada con el HRT y OCT, y la capa de fibras nerviosas puede ser evaluada mediante GDx y OCT.

1.6.6.1. Oftalmoscopia con Láser Confocal de Barrido (HRT)

El instrumento HRT (“Heidelberg Retinal Tomograph”) utiliza la tecnología de oftalmoscopia con láser confocal para la toma de imágenes. HRT tiene tres generaciones de instrumentos para el registro de estas imágenes: HRT, HRT-II, HRT-III (Fig. 7). Este tipo de tecnología es capaz de obtener imágenes tridimensionales de la papila del nervio óptico mediante la obtención de imágenes de alta resolución adquiridas en los tres planos del espacio (x, y, z).



Figura 7. Heidelberg Retina Tomograph: HRT-II (izquierda) y HRT-III (derecha).

Los sistemas confocales usan un láser como fuente de luz que se enfoca en un punto determinado del objeto sometido a estudio. La luz reflejada desde ese punto vuelve por el mismo camino, se separa del haz incidente y es desviado hacia un detector. Esto permite estudiar la luz reflejada en un único punto del objeto. Para conseguir una imagen bidimensional, el haz de luz incidente se hace desviar periódicamente por medio de espejos en dos dimensiones perpendiculares (x , y) al eje óptico. En un sistema óptico confocal la luz se enfoca a través de un pequeño diafragma (agujero estenopeico) localizado en un plano conjugado desde el punto de vista óptico con el plano focal del sistema de iluminación (Fig. 8).

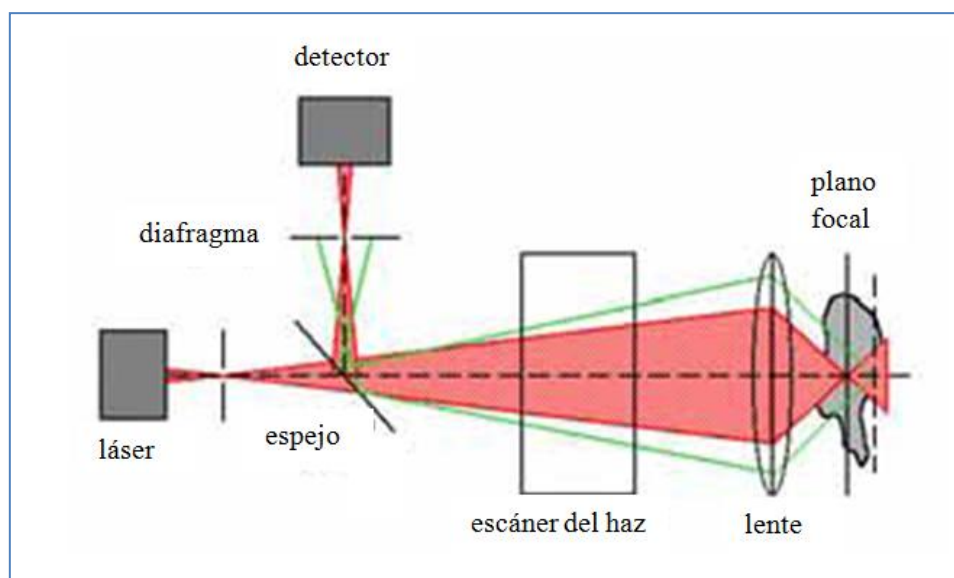


Figura 8. Esquema de sistema de de iluminación de láser confocal de barrido HRT.

El objetivo de este diafragma es eliminar la luz reflejada desde los puntos adyacentes y que se difumina en los planos axiales y laterales, para evitar la entrada de rayos procedentes de láminas o planos adyacentes a la estructura de la imagen, asegurando de esta manera que toda la luz que se refleja desde las estructuras situadas en el mismo plano focal son registradas en el detector. Una imagen bidimensional es una sección óptica en el plano focal. De esta manera se desplaza el plano focal y se adquieren diferentes imágenes bidimensionales a diferentes profundidades. Cuando se superponen estas imágenes se crea una imagen tridimensional y éste es el fundamento de lo que se conoce como tomografía con láser confocal.

El láser confocal de barrido Heidelberg II emplea una luz láser de diodo con una longitud de onda de 675 nm para iluminar el fondo de ojo. Realiza un escaneado de una serie de puntos en una dimensión especificada (x, y) para construir una imagen bidimensional de los tejidos oculares. Las imágenes en dos dimensiones se pueden ver

en formato digital en tiempo real. El instrumento realiza varios barridos de la papila y, al realizar esta operación sucesivamente en planos superpuestos obtiene información de múltiples planos (adquisición de sucesivas secciones ópticas correspondientes a los diferentes planos focales). Así, obtiene una serie de 16-64 planos equidistantes que se distribuyen en una profundidad entre 0,5 y 4 mm (ya que el aparato toma 16 imágenes por cada mm de profundidad). El tiempo de adquisición de cada sección óptica es de 32 ms. Para que la imagen sea muy precisa y reducir los posibles efectos de los movimientos de la cabeza y/o de los ojos al realizar estos cortes, el aparato toma no una, sino tres series de imágenes del área de la retina en la que se enfoca en un tiempo aproximado de 1,6 s. La irradiación máxima de la retina durante el estudio es de 15 mW/cm^2 . Se pueden realizar medidas de un campo de 10° , 15° o 20° .

La imagen tridimensional multiestratificada se utiliza para registrar la topografía de la luz reflejada en cada punto. Para cada punto (x, y) en las diferentes secciones ópticas existe una distribución de la intensidad de luz reflejada a lo largo del eje óptico o plano z, y es lo que se conoce como perfil confocal z. Este perfil confocal z (Fig. 9) presenta una distribución simétrica, representando el máximo de esta distribución en la superficie que refleja la luz. Debido a la supresión confocal, la intensidad medida disminuye rápidamente con el aumento de distancia con respecto a la superficie. Por ello determinando el punto máximo representado en la distribución somos capaces de saber la altura de ese punto (x, y) a lo largo del eje z.

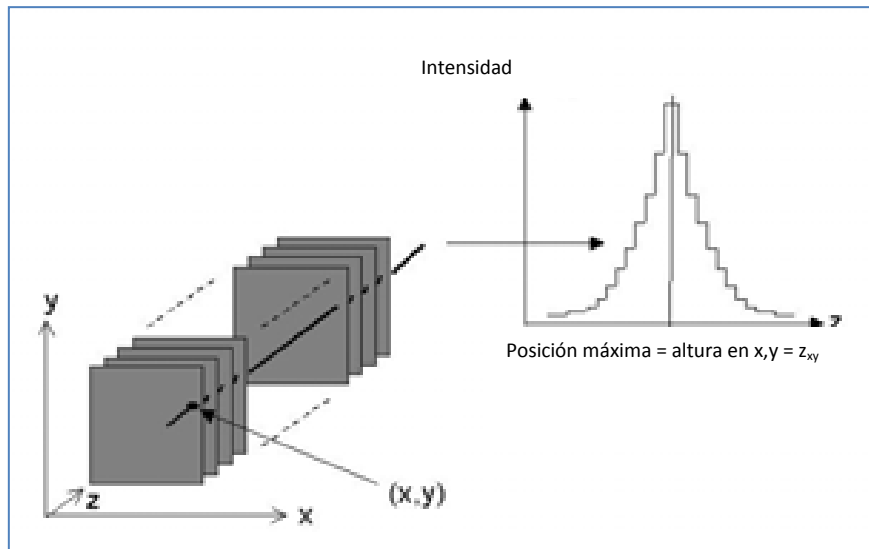


Figura 9. Perfil confocal z.

El láser utilizado es un láser monocromático por lo que la imagen de reflectancia en un primer momento era en blanco y negro. Para visualizar con mayor claridad la matriz resultante del análisis con HRT se utilizan unos pseudocolores (Fig. 10), para la mejor interpretación de los resultados. La resolución de la imagen resultante es de 256 x 256 píxeles.

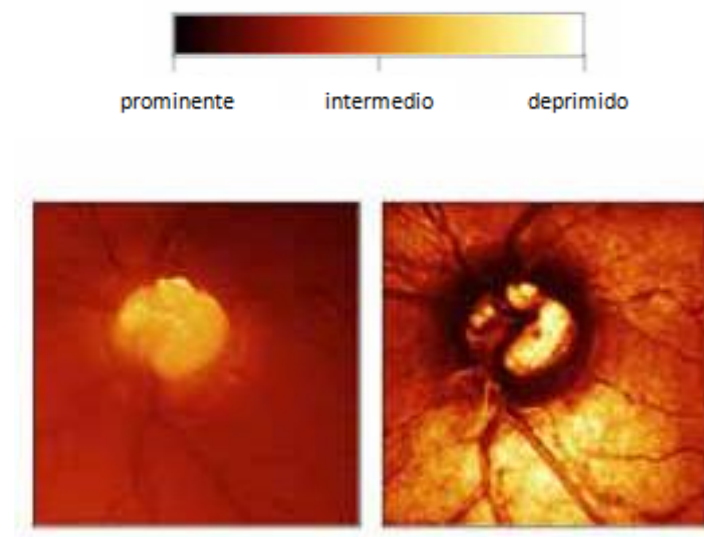


Figura 10. Pseudocolores utilizados en HRT (superior). La imagen inferior izquierda representa un solo corte. La imagen inferior derecha representa la composición en 32 cortes.

Para el estudio de glaucoma la aplicación del HRT se utiliza en el análisis de la papila del nervio óptico y el estudio de la CFNR, aunque su uso está más extendido para el primero de los análisis mencionados. HRT aporta una medida rápida, cuantitativa y reproducible de estos parámetros.^{204, 205} La altura media de la capa de fibras se determina con un anillo de medidas que se coloca en los márgenes de la imagen topográfica. El anillo de referencia es circular y se centra en la imagen. El sistema permite también tomar las medidas a partir de un anillo que coloque el observador alrededor del nervio óptico. Una papila normal daría una imagen de doble joroba; los picos corresponderían a la parte más gruesa de la CFNR.

El análisis topográfico de la papila del nervio óptico mediante HRT requiere un análisis estereométrico de la imagen obtenida (Fig. 11). Para ello, una vez que se obtiene la imagen el observador dibuja el contorno de la papila del nervio óptico, y la estructura englobada dentro de esa línea de contorno es analizada tridimensionalmente. En teoría el marcado del contorno papilar por parte del observador podría incrementar la variabilidad externa, sin embargo, estudios comparativos con la planimetría muestran una mayor reproducibilidad del HRT.²⁰⁶

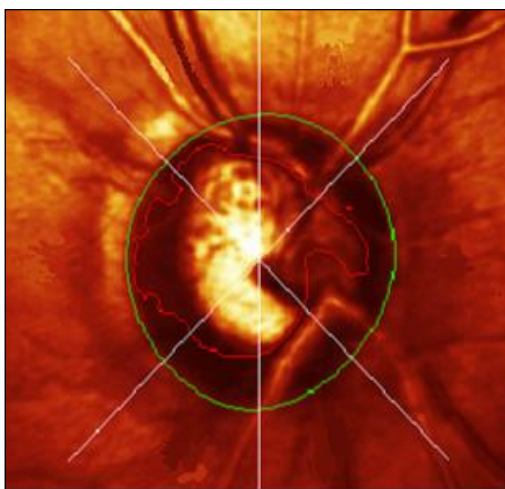


Figura 11. Imagen topográfica papilar. La línea verde corresponde al trazado del contorno papilar delimitado por el explorador.

El resultado de este análisis tridimensional arroja una serie de parámetros estereométricos los cuales representan el área de la papila, el área del ANR, el área de la excavación papilar, el volumen del ANR, el volumen de excavación papilar, la media y el máximo de excavación papilar, la medida tridimensional de la forma de la excavación papilar y el grosor medio de la CFNR medida en la línea de contorno papilar (Tabla 6). Los mejores parámetros para distinguir entre una papila glaucomatosa y una papila normal son la forma de la excavación, el área del ANR y el volumen de la excavación.²⁰⁷

Tabla 6. Definición de los parámetros aportados por HRT-III.

Parámetro (unidades)	Definición
Área de disco (mm^2)	Área total dentro de la línea de contorno
Área de la excavación (mm^2)	Área dentro de la línea de contorno y por debajo del plano de referencia
Área del anillo (mm^2)	Área del borde neuroretiniano. Área dentro de la línea de contorno y por encima del plano de referencia
Volumen de la excavación (mm^3)	Volumen dentro de la línea de contorno y por debajo del plano de referencia
Volumen del anillo (mm^3)	Volumen del borde neuroretiniano. Volumen dentro de la línea de contorno y por encima del plano de referencia
Área excavación / Área disco	Relación entre el área de la excavación del disco y el área del disco óptico
Profundidad media de la excavación (mm)	Profundidad media de la excavación del disco óptico
Cup Shape Measure	Medición de la forma tridimensional completa de la excavación del disco óptico
Área anillo/ Área disco	Relación entre el área del borde neuroretiniano y el área del disco óptico

Para la determinación de todas estas medidas se debe establecer un plano de referencia. Este plano de referencia se basa en la delineación del contorno de la papila del nervio óptico. El plano de referencia se sitúa 50 micras posterior a la altura media hallada en el análisis de la superficie de la línea de contorno de los 6º del sector infero-temporal (haz papilo-macular). La razón para llevar a cabo la determinación en este punto es que durante el desarrollo del glaucoma las fibras del haz papilo-macular se mantienen intactas durante un mayor periodo de tiempo, y el grosor aproximado de la

capa de fibras nerviosas en esta localización es de 50 micras. Las estructuras por encima de este plano de referencia se consideran como ANR y las estructuras por debajo de este plano de referencia se consideran como excavación papilar (Fig. 12). La identificación de este plano de referencia puede suponer una dificultad para el seguimiento de glaucoma.²⁰⁸

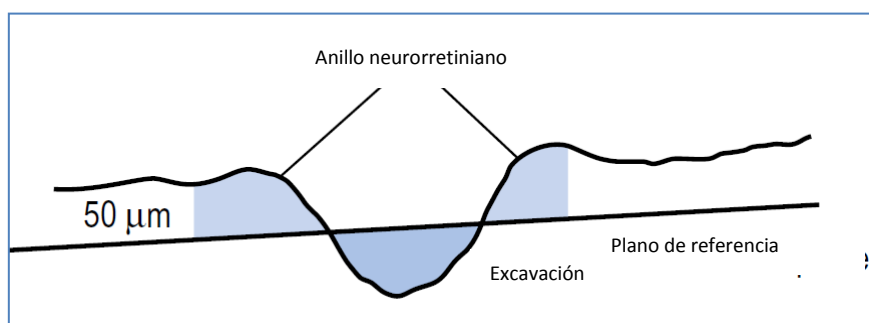


Figura 12. Estimación del plano de referencia de HRT.

La medición del tamaño del disco óptico es uno de los parámetros de mayor influencia en la interpretación de los demás resultados. Una de las fuentes de error más importantes en el diagnóstico del glaucoma se debe a la gran variabilidad interindividual en los discos ópticos, por eso, la posibilidad de realizar mediciones objetivas de los mismos, puede aumentar nuestra precisión diagnóstica. El análisis de seguimiento en un mismo paciente no necesita una nueva definición del contorno papilar ya que el programa superpone las imágenes y emplea el mismo contorno de la imagen original, por lo que esta fuente de variabilidad se minimiza.

Con las medidas obtenidas de los diferentes resultados estereométricos es posible aplicar el análisis "**Glaucoma Probability Score**", **GPS**, (Fig. 13), disponible en el software HRT-III ("Advanced Glaucoma Analysis" 3.0). Su función es analizar la probabilidad de glaucoma en el nervio óptico estudiado y es independiente del trazado

INTRODUCCIÓN

de la línea de contorno alrededor del disco, por lo que elimina los factores dependientes de operador, considerados una fuente importante de variabilidad.

La clasificación GPS proporciona una evaluación estructural objetiva de la papila del nervio óptico. Este método ajusta un modelo a la papila del nervio óptico examinado y utiliza una máquina de aprendizaje de clasificación para comparar la papila del nervio óptico con modelos de papilas normales y con glaucoma temprano obtenidas de bases de datos normativas. El concepto básico de la GPS ha sido descrito por Swindale y col.²⁰⁹

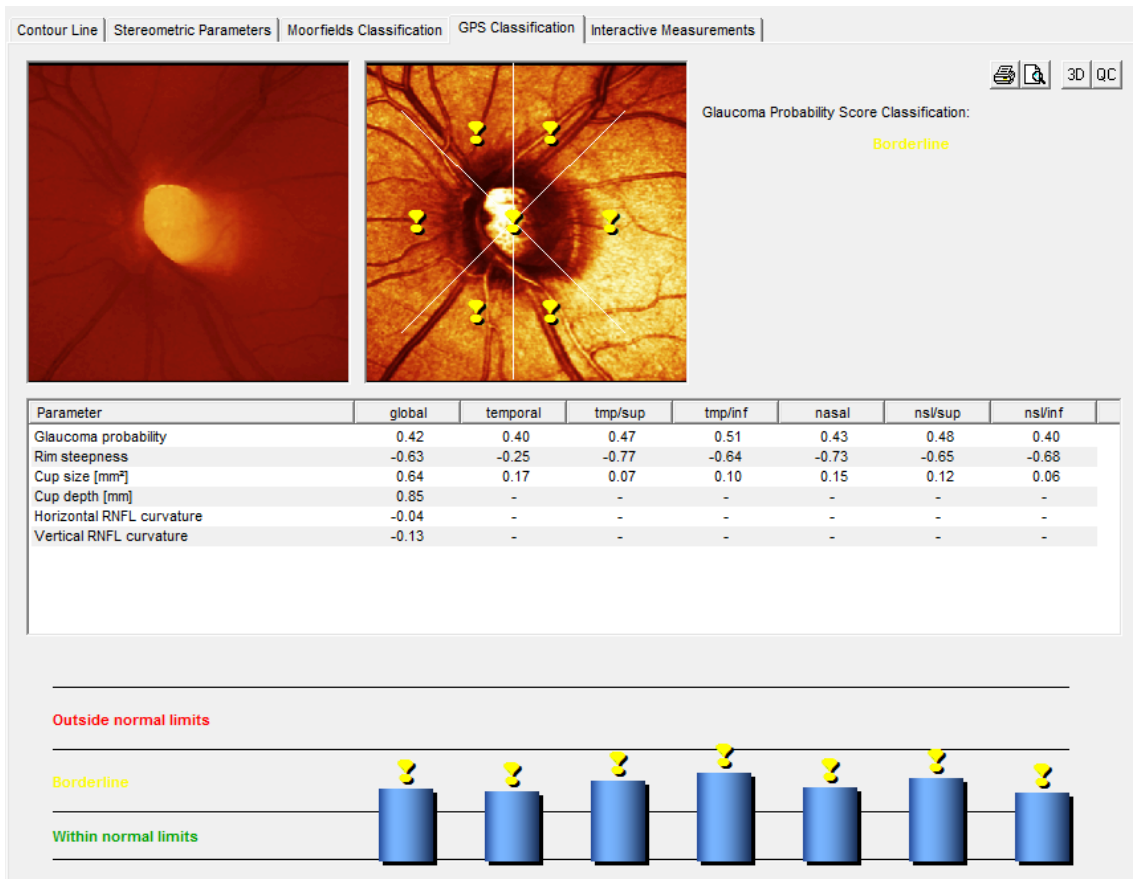


Figura 13. Pantalla de presentación de los resultados de GPS.

El modelo usado para describir la topografía de la papila del nervio óptico es la suma de dos funciones matemáticas: el disco óptico se modela en una función de distribución cumulativa Gaussiana; la capa peripapilar de fibras nerviosas de la retina se modela por una superficie cuadrática. La figura 14 muestra los modelos completos de una papila normal y glaucomatosa. En el modelo de ojo glaucomatoso, está alterada la curvatura de la superficie cuadrática comparada con la del modelo del ojo normal: la CFNR es más plana y la función de distribución cumulativa Gaussiana es más amplia, más profunda y con mayor pendiente, lo cual se traduce en una mayor excavación del disco óptico y una mayor pendiente del borde del ANR.

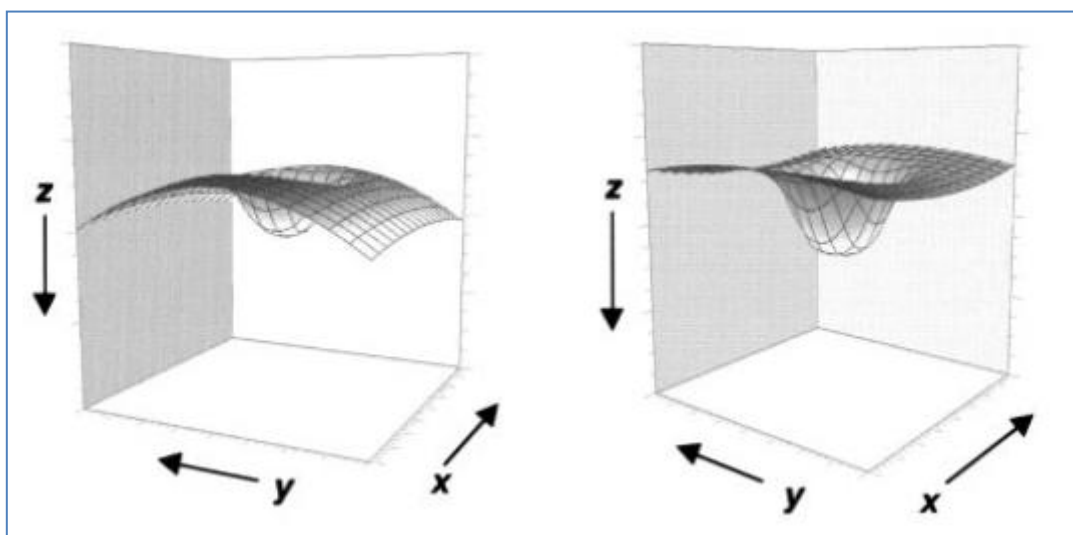


Figura 14. Modelos de perfiles de papilas basados en valores medios de parámetros de imágenes normales (izquierda) e imágenes con glaucoma incipiente (derecha).

Este software analiza la papila del nervio óptico como una estructura tridimensional usando cinco parámetros: tamaño de la excavación, profundidad de dicha excavación, pendiente del ANR y la CFNR tanto en disposición horizontal como vertical. GPS clasifica el ojo en una de tres categorías: dentro de límites normales, limítrofe (o “borderline”) y fuera de límites normales. El resultado de la clasificación de la papila

del nervio óptico examinado se muestra para cada sector así como de forma global. Esta clasificación representa la probabilidad de glaucoma y no el nivel de daño, por lo tanto, elevados niveles de GPS no necesariamente indican un estado más avanzado de la enfermedad.²¹⁰ El modelo completo tridimensional es analizado y de ello se extrae un parámetro que se relaciona con la probabilidad de padecer glaucoma:

- Probabilidad $\leq 28\%$: se considera como un examen dentro de los límites de la normalidad.
- Probabilidad entre 28%-64%: se considera un examen "borderline".
- Probabilidad $\geq 64\%$: se considera como un examen con valores fuera de la normalidad.

Esta técnica tiene ciertas ventajas y limitaciones. El HRT permite representar de manera tridimensional la papila del nervio óptico sin la necesidad de dilatación pupilar, y además ha sido utilizado en estudios como el "Ocular Hypertension Treatment Study" (OHTS) por lo que se disponen de muchos datos a cerca de esta prueba estructural.²¹¹

Dentro de las desventajas, destaca la limitación del establecimiento del contorno papilar por medio del operador, que sin duda produce una variabilidad inter-observador sustancial. Otra de las limitaciones es que las medidas pueden estar afectadas por los vasos que salen del nervio óptico. Resulta a veces complicado diferenciar el borde nasal de la papila del nervio óptico debido a que es una zona donde se acumulan los vasos de salida del nervio óptico. Según un estudio, los parámetros más dependientes del observador fueron el volumen del ANR y el volumen de la papila óptica y los valores menos dependientes del observador fueron la altura

del contorno y la forma de la excavación.²¹² Como ya ha sido comentado previamente, una de las fuentes de error más importantes en el diagnóstico del glaucoma es la gran variabilidad interindividual en los discos ópticos. HRT tiende a sobrestimar el ANR en papilas ópticas de pequeño tamaño y viceversa, tiende a infraestimar el ANR en papilas ópticas de tamaño grande.

1.6.6.2. Tomografía De Coherencia Óptica (OCT)

La tomografía de coherencia óptica fue desarrollada en 1991²¹³ y se trata de una tecnología que permite adquirir imágenes de cortes transversales micrométricos mediante la luz sobre el tejido a estudiar. La OCT es una técnica análoga al ultrasonido B; la diferencia entre los dos es que la OCT utiliza luz y el ultrasonido emplea una onda acústica, y esto hace que la OCT permita obtener una resolución de las imágenes diez veces superior a las ecográficas. La OCT es especialmente útil en oftalmología, dada la facilidad con que la luz alcanza las estructuras oculares en el segmento anterior y posterior. La ventaja de su aplicación en oftalmología es que la luz incide de forma directa sobre el tejido, sin la necesidad de utilizar un transductor. Permite estudiar cortes histológicos de la retina in vivo permitiendo analizar estructuras como la papila óptica y la CFNR. Además, permite analizar las relaciones con las estructuras vecinas como el vítreo y la coroides. De esta forma ayuda al diagnóstico y seguimiento de multitud de enfermedades, entre ellas el glaucoma.

La OCT se basa en el principio de interferometría de coherencia baja y la habilidad de diferenciar las diferentes capas de la retina en función de su reflectividad y el diferente tiempo de retraso. La interferometría está basada en un principio análogo al

de la ultrasonografía, pero la velocidad de la luz es casi un millón de veces mayor que la del sonido, siendo esta diferencia la que permite medir estructuras y distancias en la escala de hasta 10 micras. En OCT, un rayo de luz es dirigido al tejido del cual se debe obtener la imagen y la estructura interna es medida de forma no invasiva, midiendo el retraso en el eco de la luz al ser reflejado éste en las microestructuras.

Un haz de láser de entre 820 y 850 nm es la fuente de luz dirigida a un espejo que divide el haz de luz en dos haces diferentes. Uno de estos haces es dirigido hacia otro espejo que se encuentra a una distancia conocida, es lo que denomina espejo de referencia, y el otro se dirige hacia el ojo, el cual se reflejará de vuelta (Fig. 15). Cuando un haz de luz pasa a través de una estructura, una parte de la luz sigue su camino (sobre todo si la estructura es bastante transparente), otra parte es absorbida por la estructura, otra parte es reflejada hacia todas direcciones y la parte final es reflejada hacia la zona de emisión. Esta última parte de la luz es la que se analiza en la OCT y consistirá en múltiples ecos con información a cerca de la distancia y el grosor de los diferentes tejidos oculares. El interferómetro óptico suma dos ondas electromagnéticas en dos rayos de luz: el de referencia y el de señal. Los rayos se recombinan y el resultante llega al detector, que medirá su potencia. Si se varía la posición del espejo de referencia, podremos medir los ecos de luz que vienen de las diferentes estructuras oculares en estudio.

Como se conoce la distancia a que se encuentra el espejo de referencia, se puede determinar a la que está la estructura de la retina que ha generado un reflejo que coincide con el reflejo que proviene del espejo de referencia.

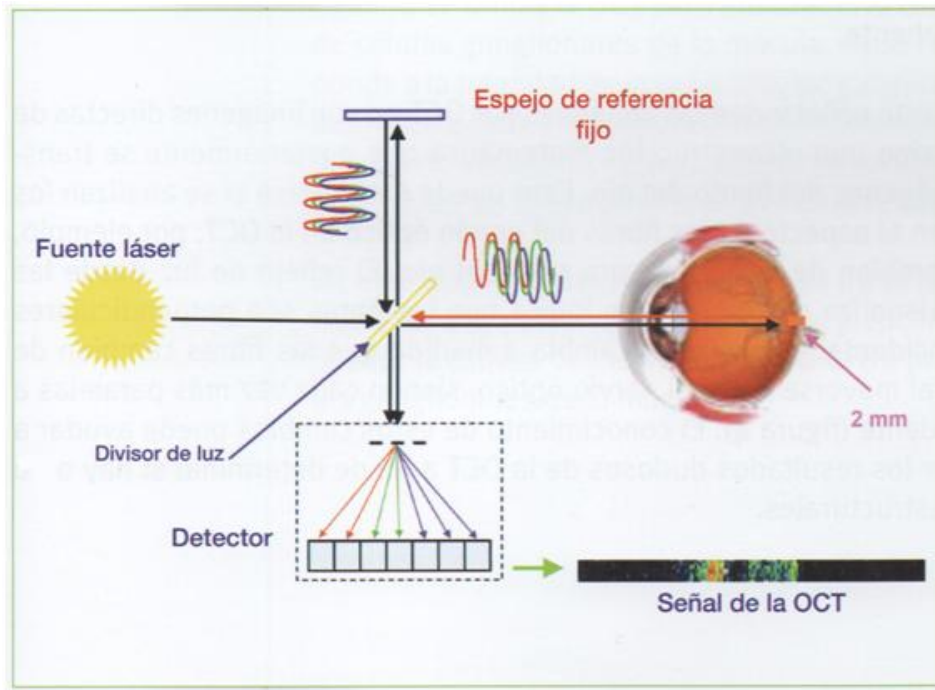


Figura 15. Interferometría de coherencia baja. Esquema de emisión y recepción de la luz. (Tomada de Stamper y col., 2009)³²

La OCT calcula el grosor retiniano como la distancia entre la interfase vitreorretiniana y la unión entre el segmento interior y exterior de los fotorreceptores, justo por encima del epitelio pigmentario de la retina (EPR). De esta manera considera el grosor retiniano y el de la CFNR como la distancia entre el límite posterior de CFNR y la interfase vitreorretiniana. El análisis de la papila del nervio óptico se fundamenta en detectar la superficie anterior de la CFNR, a partir de la cual y en sentido posterior, se busca encontrar la máxima tasa de cambio de reflectividad que permite establecer la superficie del EPR en cada uno de los barridos lineales incluidos en el protocolo de adquisición. Una vez determinadas ambas estructuras (superficie anterior de la CFNR y EPR), se localiza el punto en el que termina el EPR considerándose los puntos de referencia a partir de los cuales el algoritmo detecta y mide todas las estructuras anatómicas del disco óptico. La línea recta trazada entre los dos puntos de referencia

de cada barrido radial representa el diámetro del disco. A partir de esta línea de referencia la OCT establece una línea paralela, desplazada arbitrariamente 150 micras hacia delante y denominada línea de excavación, que permite establecer el diámetro de la excavación. Todo lo que queda por detrás de ese plano se considera parte de la excavación. En la determinación y cálculo del área de ANR se emplea la línea de excavación como límite posterior y como límites laterales las líneas que se extienden perpendicularmente desde los puntos de referencia, anteriormente, hasta la superficie anterior del nervio óptico. Este enfoque permite la medición de dimensiones papilares como el ancho y el área del ANR a diferentes meridianos, el tamaño del disco y la excavación, y la relación excavación/papila.

Es importante señalar que las imágenes por OCT no son imágenes directas de la retina, sino una reconstrucción matemática que posteriormente se transpone a imágenes del fondo de ojo. Esto puede entenderse si se analizan los cambios en el aspecto de las fibras del nervio óptico en la OCT, por ejemplo, cuando cambian de dirección para salir del ojo. El reflejo de luz desde la CFNR se visualiza en rojo, lo que indica que las fibras son perpendiculares a la luz incidente, y este color cambia a medida que las fibras cambian de dirección al moverse hacia el nervio óptico, siendo cada vez más paralelas a la luz incidente (Fig. 16).

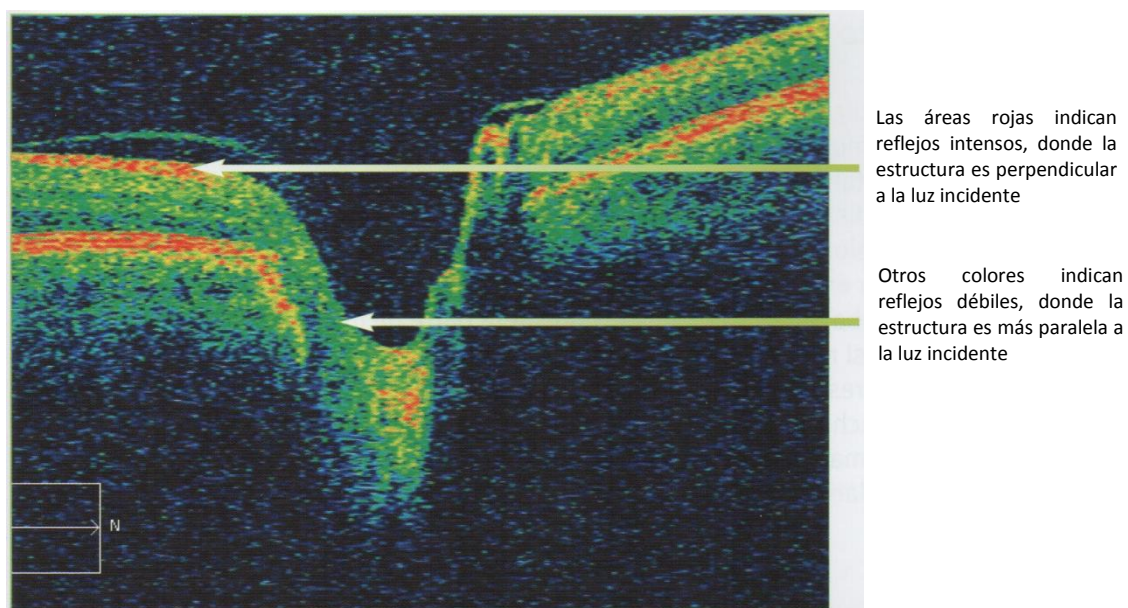


Figura 16. Imagen de papila óptica mediante OCT de dominio temporal.

Dentro de la tecnología de OCT existen dos sistemas: la OCT de dominio temporal (Fig. 16) y la OCT de dominio espectral (Figs. 17 y 18). Los inicios de la OCT se basaron en el dominio temporal. En lugar de medir la coherencia entre dos ondas, el enfoque espectral mide el espectro de interferencia entre los dos haces reflejados de ondas de amplio espectro, que se analiza matemáticamente mediante la transformación de Fourier.

Existen determinadas diferencias entre el dominio espectral y el temporal. Una de ellas se refiere al espejo de referencia que en el caso de la OCT de dominio espectral es fijo mientras que en la de dominio temporal es móvil. Otra de las diferencias entre estas dos tecnologías de OCT es el detector: en el caso de la OCT de dominio espectral este detector es un espectrómetro y en el caso de la OCT de dominio temporal este receptor es único. Todo ello le confiere ciertos beneficios a la OCT de dominio espectral frente a la OCT de dominio temporal. Estas ventajas son:

INTRODUCCIÓN

- Mayor resolución axial: la OCT de dominio espectral alcanza una resolución axial de alrededor de 5 micras, lo cual implica una mejor visualización de las diferentes capas de la retina.
- Mayor velocidad de escaneos por segundo: la OCT de dominio espectral permite entre 18.000 y 40.000 escaneos/s en contraposición de los 400 escaneos/s que permite la OCT de dominio temporal.

Estas diferencias técnicas se traducen en una mejor visualización de las imágenes adquiridas mediante OCT de dominio espectral con respecto a la OCT adquirida mediante dominio temporal. Esta tecnología también nos permite crear imágenes en tres dimensiones (3D) acerca de las estructuras que estamos analizando.

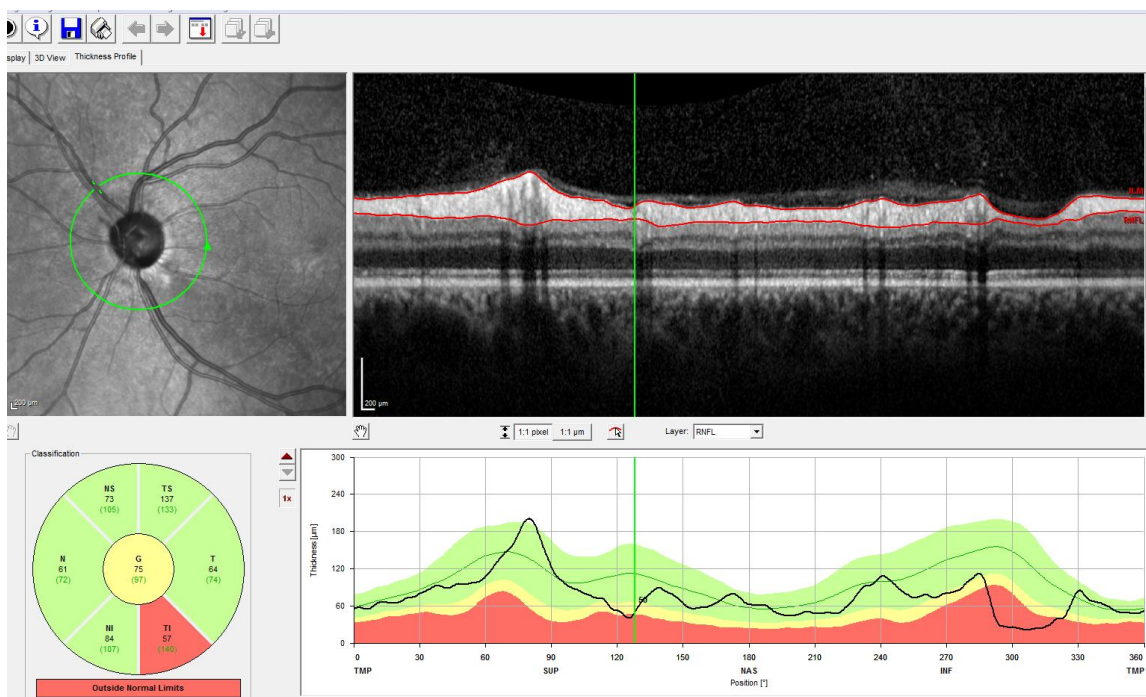


Figura 17. Examen de la CFNR por medio de un OCT de dominio espectral (OCT Spectralis, Heidelberg).



Figura 18. Examen de la mácula por medio de un OCT de dominio espectral (OCT Spectralis, Heidelberg).

Dentro de los diferentes OCT de dominio espectral, el Spectralis SD-OCT (spectral domain) de la casa comercial Heidelberg cuenta con la tecnología "Eye tracking" (compensación activa de los movimientos oculares). OCT Spectralis utiliza fuentes de luz diferentes que permiten adquirir simultáneamente dos imágenes diagnósticas. Un rayo láser explora permanentemente el fondo de ojo, observa los movimientos de éste y sirve de este modo como referencia para poder conducir el segundo rayo precisamente sobre la posición apropiada para la adquisición de la imagen de sección transversal OCT. En sentido figurado, este seguidor de ojo activo "congela" el barrido OCT sobre la imagen de fondo del ojo manteniéndolo siempre exactamente en la posición deseada, incluso en caso de movimientos oculares.

El uso de OCT comenzó a utilizarse en el diagnóstico y seguimiento de patologías maculares.²¹⁴⁻²¹⁶ Su aplicación en el campo del glaucoma no fue mucho más posterior. En 1995 se publicó el primer trabajo que probaba la reproducibilidad en la medición

del espesor de la CFNR en sujetos normales y pacientes con glaucoma.²¹⁷ Se trata de una técnica que presenta una elevada reproducibilidad^{218, 219 220} con variabilidad significativamente menor en ojos normales que en glaucomatosos.²²¹ Según Pieroth y col.,²²² la OCT permite discriminar entre sujetos normales y pacientes con glaucomas incipientes con una sensibilidad del 76% al 79% y una especificidad entre el 68% y el 81%. Nouri-Mahdavi y col.²²³ determinaron que el parámetro que mejor distingue entre sujetos normales y glaucomatosos es el espesor de la CFNR en los cuadrantes superior e inferior. La capacidad diagnóstica de la OCT en el glaucoma ha sido demostrada en otros estudios.²²⁴ Las determinaciones obtenidas mediante OCT han mostrado buena correlación con los índices perimétricos²²⁵⁻²²⁷ y este hecho ha sido relacionado con la capacidad de la OCT para el diagnóstico precoz de la enfermedad.

1.6.6.3. Polarimetría de Escáner Láser (GDX)

La polarimetría de escáner es una técnica para la adquisición de imágenes que se utiliza para la medición del grosor de la CFNR. Esta tecnología se basa en el principio de la birrefringencia.

La capa de fibras nerviosas está formada por un gran número de haces paralelos de axones ganglionares que contienen microtúbulos y organelas cilíndricas intracelulares con unos diámetros menores que la longitud de onda de la luz. La estructura paralela ordenada de los microtúbulos es lo que confiere a la capa de fibras nerviosas ser una estructura birrefringente (Fig. 19). La birrefringencia es la capacidad de dividir la onda de luz en dos componentes mediante un material polar. Estos dos componentes viajan a una velocidad diferente lo que hace que haya un desfase relativo entre estos dos

elementos, conociéndose esto como retraso o retardo. La cantidad de retraso es directamente proporcional al grosor de la capa de fibras nerviosas. Por lo tanto conociendo este desfase se puede estimar el espesor de la CFNR.^{228, 229}

La polarimetría de escáner láser es un oftalmoscopio láser de escáner confocal con un "elipsómetro" integrado que se encarga de medir el retardo de la luz reflejada. La polarimetría de escáner láser se encarga de establecer el grosor de la CFNR punto a punto en la región peripapilar midiendo el retardo total de la luz reflejada en la retina.²³⁰ El retardo de la CFNR se relaciona con el grosor de la CFNR determinado mediante histología.

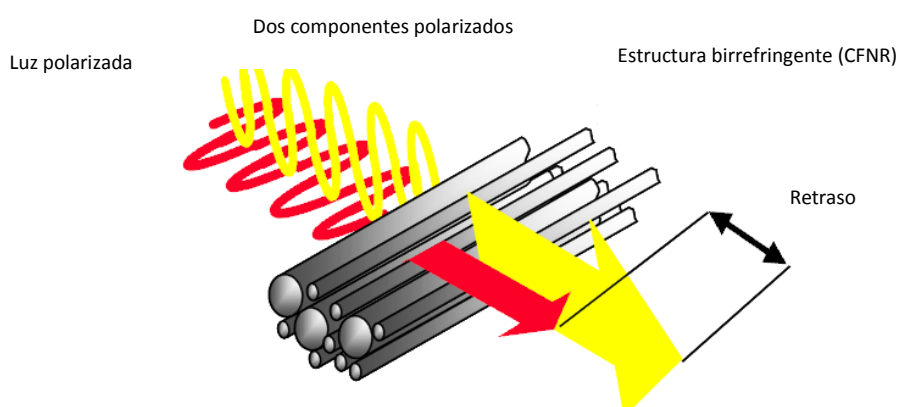


Figura 19. Esta imagen representa los principios básicos de la polarimetría láser, en donde la luz polarizada pasa a través del ojo y es reflejada por la retina. Como la CFNR es birrefringente, los dos componentes de la luz polarizada se separan y la separación medida por el detector se convierte en el grosor de la CFNR (medido en micras) de la zona evaluada.

Las medidas realizadas mediante el GDx VCC (compensación corneal variable) son obtenidas mediante el escaneo de un haz de láser diodo de 780 nm de longitud de onda. El escaneo captura una imagen de un campo de 40º horizontalmente y 20º verticalmente, incluyendo la zona peripapilar y la región macular. El tiempo total de escaneo es de 0,8 segundos. Para cada medida, el GDx VCC (Fig. 20) genera dos

INTRODUCCIÓN

imágenes, una imagen de reflectancia y una imagen de retardo (Fig. 21), que se corresponde al grosor de la CFNR. El factor de conversión es $0,67 \text{ nm}/\mu\text{m}$.²³¹

Figura 20. Imagen del polarímetro láser GDx VCC.



Cada imagen (Fig. 21) consta de 256 (horizontal) x 128 (vertical) pixels, representando un total de 320,768 pixels, cada pixel subtiende $0,156^\circ$. Para un ojo emétrope un pixel contiene 0,465 mm, realizándose en total un escaneo de 11,9 mm (horizontal) x 5,9mm (vertical).

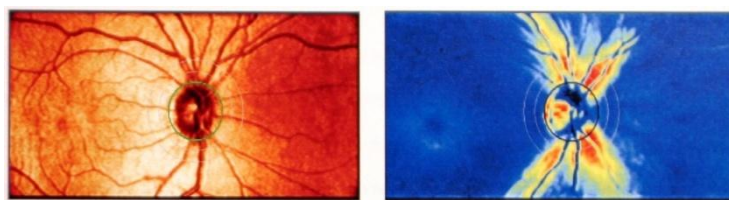


Figura 21. Imágenes generadas por el GDx VCC: Imagen de reflectancia (izquierda) y mapa de retardo convertido en espesor de CFNR (derecha).

Aparte de la birrefringencia que nos encontramos en la capa de fibras nerviosas, el segmento anterior (córnea y cristalino) también es birrefringente. Para analizar la birrefringencia de la capa de fibras nerviosas y con ello calcular el grosor de la capa de fibras nerviosas debemos saber cuál es la birrefringencia del segmento anterior para

poder compensar los valores hallados en el análisis de la birrefringencia de la capa de fibras nerviosas. Para conocer la birrefringencia del segmento anterior individual se necesita conocer el eje específico y la cantidad de birrefringencia del segmento anterior. Para conseguir esto lo primero que realizamos es tomar una imagen del ojo sin compensación, por lo que el resultado que obtenemos incluye la birrefringencia de la córnea, cristalino y capa de fibras nerviosas.

La capacidad diagnóstica del GDx VCC en cuanto a especificidad y sensibilidad en la detección del glaucoma ha sido evaluada, presentando una buena capacidad discriminativa en la mayoría de los estudios.²³²

1.6.7. ESTUDIO DE LA PERFUSIÓN PAPILAR Y RETINIANA

Los diferentes dispositivos que han sido diseñados para medir la PPO han resultado complejos de utilizar y requieren un examinador muy bien entrenado para obtener resultados reproducibles. Por lo tanto, muchos de ellos ya no se comercializan. Todavía disponibles en el mercado se encuentra el método de la succión y el dinamómetro sobre lente de contacto, que consiste en una especie de lente de tres espejos de Goldmann con un sensor de presión integrado.²³³ Dado que las medidas son subjetivas y requiere un profundo entrenamiento del explorador su uso prácticamente se ha abandonado.

Como se ha explicado en los apartados correspondientes de la [INTRODUCCIÓN](#), la perfusión del nervio óptico y la retina depende de tres factores claramente establecidos: el **flujo sanguíneo**, la **saturación de oxígeno** y el **contenido de hemoglobina (Hb)** en sangre.²³⁴ Un cuarto factor a tener en cuenta podría ser el estado y distribución de la **red vascular** que lleva ese aporte sanguíneo a las estructuras del nervio óptico. En base a esto, a continuación se detallan los principales métodos diagnósticos existentes para determinar cada uno de estos factores.

1.6.7.1. Métodos de Estudio del Flujo Sanguíneo Papilar y Retiniano

Se han desarrollado numerosos métodos para visualizar y medir directamente, o bien calcular indirectamente, el FSO in vivo, aunque su valor en la práctica clínica aún no ha sido determinado.^{125, 127, 144, 145, 235-241, 123, 242} A pesar de que han aparecido muchos avances en estas técnicas durante los últimos 20-30 años, no existe todavía un

único método que pueda proporcionar toda la información relevante en una sola lectura.²⁴³ El hecho de que los diferentes métodos disponibles midan distintos aspectos de la perfusión ocular (por ejemplo, velocidad de flujo, diámetro vascular, etc.) y en diferentes localizaciones del ojo hace complicada la comparación entre técnicas. Sin embargo, el desarrollo de técnicas más novedosas y su correcto uso mediante un análisis cuidadoso y la consideración de los resultados aporta el potencial para determinar el FSO en humanos.

Existe un gran número de técnicas diferentes:

- A. *Utilizadas en humanos y animales de experimentación:* Doppler color, Doppler transcraneal, flujometría láser Doppler, flujometría láser Doppler de barrido, flujo sanguíneo ocular pulsátil, angiografía fluoresceínica, angiografía fluoresceínica láser de barrido, resonancia magnética, medición de temperatura, etc.
- B. *Utilizadas únicamente en animales de experimentación:* métodos autorradiográficos, método de la tensión de oxígeno, métodos basados en microesferas, basados en liposomas, etc.
- C. *Utilizadas únicamente en humanos:* fenómeno entóptico de campo azul.

1. FSO pulsátil

El flujo arterial que llega al ojo varía con el ciclo cardíaco. Correspondientemente el volumen (especialmente de la coroides) y la PIO son más altos durante la sístole y más bajos durante la diástole. El sistema de Langham mide la onda de los cambios rítmicos de la PIO durante el ciclo cardíaco. El instrumento consiste en un neumotonómetro modificado asociado

a un microprocesador que registra el pulso ocular. La amplitud de la onda de pulso de PIO se utiliza para calcular el componente pulsátil del flujo sanguíneo. Otro método cuantifica el pulso coroideo mediante interferometría. Ambas estrategias son más útiles para estudios de los cambios del flujo intra-individuales (por ejemplo, antes y después de un tratamiento) que para comparar diferentes grupos (por ejemplo, pacientes con glaucoma frente a sujetos normales). El pulso ocular puede monitorizarse también con la ayuda del sistema conocido como SmartLens[®].²⁴⁴

2. Angiografía fluoresceínica (AFG)

Es un método convencional utilizado para describir un patrón bidimensional de llenado vascular de la retina, coroides y el nervio óptico (Fig. 22). La AFG permite la visualización de estructuras anatómicas por el paso de una tinción fluorescente, por lo que puede aportar información cualitativa sobre la perfusión de los lechos microvasculares.²⁴⁵ La AFG del nervio óptico y la región peripapilar ha sido ampliamente utilizada en el estudio del glaucoma.^{245, 246} Los tiempos de llenado vascular, similares a las medidas de velocidad de flujo sanguíneo, pueden ser inferidas mediante AFG. Sin embargo, su relativa baja resolución limita la utilidad de este método.

3. Angiografía con verde indocianina (AVI)

Se utiliza para una mejor visualización de la circulación coroidea (Fig. 23). Se trata de una tinción que absorbe la luz infrarroja y una vez inyectada se une rápidamente y casi por completo a ciertas proteínas plasmáticas, evitando que el colorante abandone el endotelio fenestrado de la coriocapilar.

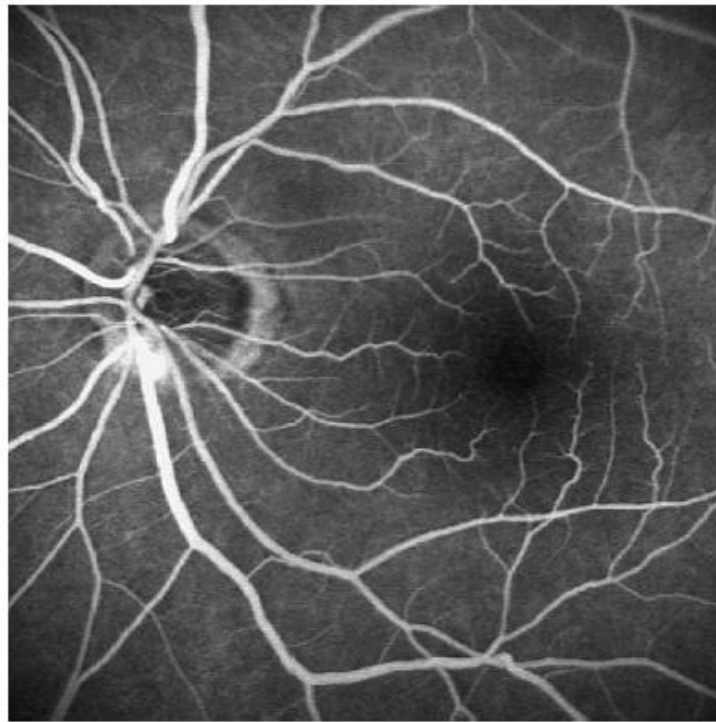


Figura 22. Angiografía fluoresceínica: visualización de la papila óptica y la perfusión retiniana.



Figura 23. Angiografía con verde indocianina de las áreas papilar y peripapilar.

4. Técnicas Doppler

El efecto Doppler fue descrito por el físico austriaco Christian Doppler en 1842. El efecto Doppler describe el desplazamiento de frecuencia que una onda de luz sufre cuando es emitida desde un objeto que se mueve desde o hacia un observador (Fig. 24). Hoy en día, con los actuales láseres que proporcionan ondas de luz de gran pureza, es posible detectar desplazamientos Doppler con muy alta resolución. La medición de la velocidad de los glóbulos rojos en la sangre mediante esta técnica fue descrita por primera vez en 1972 por Riva y col.²⁴⁷ El principio del láser Doppler puede ser utilizado y aplicado de diferentes maneras.

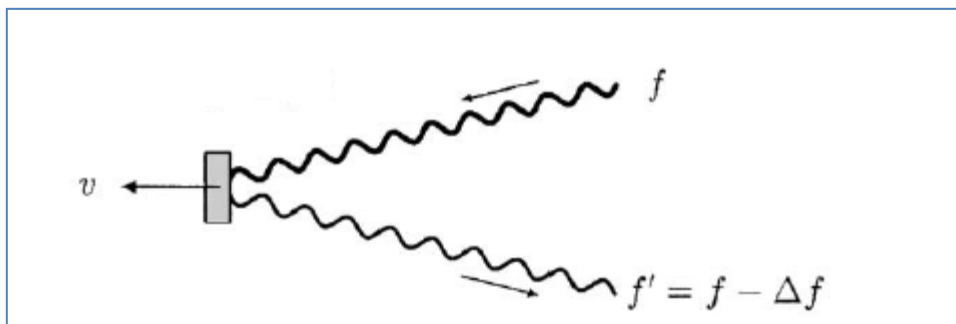


Figura 24. Fundamento de la velocimetría Doppler: un haz de láser reflejado por un objeto en movimiento regresa con una modificación de su frecuencia, Δf , conocida como el salto Doppler. La velocidad, u , puede ser determinada a partir de Δf .

4.1 Velocimetría láser Doppler: determina la velocidad de las células sanguíneas en los grandes vasos sanguíneos retinianos.²⁴⁸ Esta técnica utiliza el salto óptico Doppler de la luz, que es directamente proporcional a la velocidad de la sangre cuando el vaso es iluminado con un haz de láser de elevada coherencia. Esta técnica aporta información rápida, directa y cuantitativa de la velocidad sanguínea, y si se combina con medidas del diámetro vascular en el mismo punto puede calcularse el flujo sanguíneo

volumétrico hacia o desde el área retiniana irrigada por la arteria o la vena correspondiente. Sin embargo, estos datos hacen referencia a un único vaso y no hablan de la perfusión del resto del ojo, por lo que no puede ser utilizada para medir el flujo sanguíneo a nivel de la papila del nervio óptico.

4.2 *Flujometría Doppler láser:* es una técnica en la que la luz láser no se dirige hacia el vaso retiniano, sino hacia el tejido vascularizado sin grandes vasos visibles. Proporciona una medida de la velocidad de las células sanguíneas en un volumen de tejido, y permite inferir una estimación del flujo sanguíneo volumétrico. Esta técnica aporta información acerca del flujo capilar en una localización seleccionada durante un periodo fijo de tiempo.

4.3 *“Heidelberg Retina Flowmeter” (HRF):* flujómetro disponible comercialmente, que combina la flujometría de láser Doppler con la tomografía confocal láser de barrido. Proporciona, de manera rápida y no invasiva, un mapa de flujo bidimensional de la retina y la papila del nervio óptico.

4.4 *Flujografía de láser moteado (“speckle”):* esta técnica consiste en el análisis de patrones de intensidad producidos por la interferencia mutua entre frentes de onda coherentes que son sujetos a diferencias de fase o fluctuaciones de intensidad. Estos patrones constituyen una valiosa fuente de información sobre la superficie iluminada.¹⁴² La técnica “speckle” mide el flujo basándose en el salto que sufre el Doppler ante la dispersión de la luz

originada por el movimiento de las células sanguíneas moviéndose en la microcirculación de un tejido iluminado con láser.²⁴⁹ Se utiliza para medir la perfusión microcirculatoria en la papila,¹⁴² aunque no puede ser utilizado para medir el flujo en grandes vasos.

Tanto las técnicas Doppler como “speckle” proporcionan un mapa general del flujo sanguíneo retiniano y papilar. Ambos métodos tienen el inconveniente de que el flujo es calculado, no medido directamente.

5. Entópticos de campo azul

Esta técnica se basa en el flujo de los leucocitos para determinar el flujo sanguíneo retiniano.²⁵⁰ La velocidad de los leucocitos es habitualmente pulsátil, como el resto de la sangre. La presencia de leucocitos en los capilares alrededor de la mácula puede ser percibida por los sujetos: cuando se mira a una luz azul difusa, es posible detectar el movimiento de pequeños elementos, que se asume que son leucocitos. Se pueden crear patrones similares mediante simulación informática y se le pide a los sujetos que unan las imágenes en la pantalla de un ordenador con los que ven cuando se les hace mirar a una luz azul. El patrón de asociación puede ser utilizado para extraer conclusiones acerca de la perfusión retiniana perifoveal. Estas conclusiones, no obstante, son muy limitadas ya que existe una amplia variabilidad en los datos, y la calidad de los mismos depende de la completa colaboración del sujeto explorado.

6. Analizador de los vasos retinianos

Se utiliza para medir de forma directa el diámetro de la columna de sangre en los vasos retinianos (Fig. 25).²⁵¹

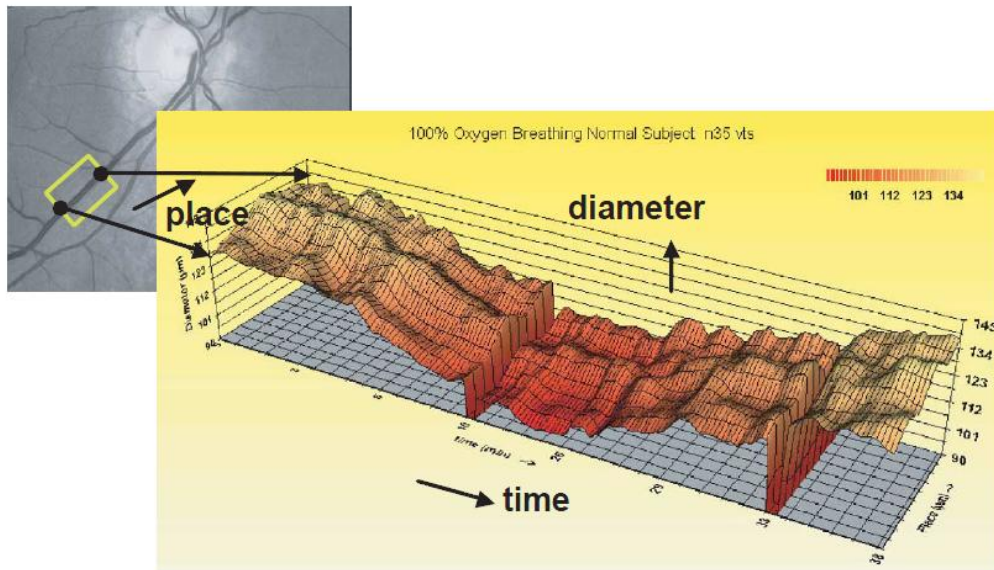


Figura 25. Representación de los diámetros de una sección fija de un vaso retiniano a lo largo del tiempo, utilizando el analizador de vasos retinianos. Tras provocación del sujeto explorado, por ejemplo respirando oxígeno al 100%, se registra una vasoconstricción. (Tomado de Flammer, 2002).¹²³

7. Temperatura

Aunque es una medida indirecta, la temperatura ha sido utilizada durante mucho tiempo para determinar el flujo en un órgano. La temperatura corneal, que puede ser fácilmente registrada, puede descender si el FSO se ve alterado.²⁵² Así mismo, se correlaciona con el flujo sanguíneo en la arteria oftálmica, lo que sugiere que el FSO influye en la temperatura corneal. Este método no invasivo, sencillo y rápido aporta información de carácter indirecto acerca del flujo sanguíneo ocular global.

8. Ecografía Doppler color

Es una técnica de ultrasonidos que combina las imágenes modo B con la información de velocidad obtenida del salto que sufre el Doppler con el movimiento de los eritrocitos. Con estas técnicas se puede medir la

hemodinámica (velocidad de los eritrocitos) de los grandes vasos retrobulbares que contribuyen al aporte vascular de la porción anterior del nervio óptico (arteria oftálmica, ACR y arterias ciliares cortas posteriores). Estas técnicas miden la velocidad del flujo sanguíneo en los vasos. Aporta la velocidad sistólica pico, la velocidad diastólica final y la velocidad media. Una importante limitación del Doppler color es que no ofrece información cuantitativa del diámetro vascular. Por lo tanto, el cálculo del flujo sanguíneo total no es posible con este método.²⁴²

9. Flujo sanguíneo periférico

Hay dos razones para medir al flujo sanguíneo periférico en los pacientes con glaucoma: perturbaciones en el flujo de sangre periférica indicarían que la perturbación del flujo sanguíneo en pacientes con glaucoma podrían no estar limitadas solamente al ojo; por otro lado, se sabe que existe cierta correlación entre el FSO y el flujo sanguíneo periférico, especialmente en pacientes con disregulación vascular.²⁵³ Para evaluar la microcirculación periférica, existen dos métodos de especial interés en el contexto actual: la microscopía del lecho capilar ungueal²⁵⁴ y la flujometría Doppler láser periférica.²⁵⁵

10. Métodos experimentales

La técnica de la microesfera ha sido utilizada desde principios de la década de los 70 del siglo XX para medir el flujo sanguíneo ocular de forma experimental en animales.²⁴³ El advenimiento de las microesferas fluorescentes simplificó la técnica y el reciente refinamiento de la dosis óptima y el tamaño

de las microesferas puede aportar estimaciones más precisas del flujo sanguíneo regional en la papila del nervio óptico.²⁵⁶ Entre sus limitaciones se encuentran la reducida resolución espacial y su elevada variabilidad.²⁴³

Tabla 7. Resumen de los métodos de medida del FSO y los parámetros utilizados.¹²³

Método	Lecho vascular	Parámetro medido	Interpretación
Sistema de FSO de Langham	Coroides	PIO	Flujo coroideo pulsátil
Interferometría láser	Coroides, disco óptico	Distancia entre córnea y fondo de ojo	Flujo pulsátil en el fondo de ojo
SmartLens®	Retina	PIO	Permite determinar el efecto de la PIO sobre el flujo retiniano
Angiografía fluoresceínica	Retina	Velocidad de las pequeñas sustancias intravasculares	Velocidad del flujo retiniano
Angiografía con verde indocianina	Coroides	Velocidad de las proteínas intravasculares	Velocidad del flujo coroideo
Velocimetría Doppler láser	Retina	Velocidad del flujo sanguíneo en los vasos retinianos	Velocidad del flujo en los grandes vasos retinianos
Flujometría Doppler láser	Disco óptico, coroides	Efecto del flujo sanguíneo capilar sobre la luz láser	Flujo capilar en la coroides o el nervio óptico
Flujómetro retiniano Heidelberg	Retina, disco óptico	Efecto del flujo sanguíneo capilar sobre la superficie retiniana	Flujo capilar en las capas internas de la retina o el nervio óptico
Análisis de flujo sanguíneo de láser moteado ("speckle")	Retina, disco óptico	Efecto de las irregularidades de superficie sobre la luz láser	Flujo capilar en las capas internas de la retina o el nervio óptico
Técnica de campo azul entóptico	Retina foveal	Fenómeno entóptico producido por los leucocitos	Flujo capilar de la retina en la proximidad inmediata de la fovea
Analizador de vasos retinianos	Retina	Variación del diámetro vascular retiniano en el tiempo	Diámetro vascular de los vasos retinianos
Temperatura corneal	Medida integrada del FSO con la influencia de la coroides	Temperatura corneal	Flujo sanguíneo uveal
Doppler color	Vasos retrobulbares	Velocidad de flujo sanguíneo	Velocidad de flujo sanguíneo retrobulbar
Microscopía capilar ungueal	Capilares ungueales	Velocidad de flujo sanguíneo	Velocidad de flujo sanguíneo capilar
Flujometría Doppler láser periférica	Vasos precapilares periféricos y capilares	Efecto del flujo sanguíneo capilar sobre la luz láser	Velocidad de flujo sanguíneo en la piel

Tabla 8. Características de los principales métodos de estudio del FSO en su aplicación al diagnóstico del glaucoma.

Método	Signos/alteraciones en glaucoma	Estudios	Limitaciones
FSO pulsátil	Reducción	Silver y col., 1989 ²⁵⁷ Schmidt y col., 1998 ²⁵⁸ Fontana y col., 1998 ²⁵⁹ Trew y Smith, 1991 ²⁶⁰ Findl y col., 2000 ²⁶¹ Kerr y col., 1998 ²⁶²	Detecta únicamente el componente pulsátil del FSO total; no puede estimar el FSO no pulsátil El componente mayoritario del FSO pulsátil es coroideo (no del nervio óptico)
Interferometría láser SmartLens®	--		
Angiografía fluoresceínica	Reducción del flujo en la retina, coroides y papila.	Hitchings y Spaeth, 1977 ²⁶³ Schwartz, 1994 ²⁴⁵	Dificultad para estudiar los capilares papilares más profundos
Angiografía con verde indocianina	Signos: áreas hipofluorescentes y defectos de llenado en el disco óptico	Yamazaki y col., 1996 ²⁶⁴ Tanaka, 1995 ²⁶⁵ Arnold, 1995 ²⁶⁶ Sugiyama y col., 2010 ²⁶⁷	
Velocimetría Doppler láser	Reducción en la velocidad de FSO	Flammer y col., 2001 ²⁵² Hamard y col., 1994 ²⁶⁸	
Flujometría Doppler láser	--		Mide Solamente el flujo en la capa de fibras nerviosas superficial del disco óptico y no de las capas profundas del mismo.
Flujómetro retiniano Heidelberg	Reducción en la velocidad de FSO	Michelson y col., 1996 ²⁶⁹ Michelson y col., 1998 ²⁷⁰ Harju y Vesti, 2001 ²⁷¹ Findl y col., 2000 ²⁶¹ Kerr y col., 1998 ²⁶² Hayashi y col., 2000 ²⁷² Ciancaglini y col., 2001 ²⁷³	
	-----	-----	
Análisis de flujo sanguíneo de láser moteado ("speckle")	Algunos estudios no muestran reducción en la velocidad de FSO No determinado	Hollo y col., 1996 ²⁷⁴ Hollo, 1997 ²⁷⁵	
Técnica de campo azul entóptico	Reducción en la velocidad de los leucocitos	Riva y Petrig, 1980 ²⁵⁰ Sponsel y col., 1990 ²⁷⁶	No tiene aplicación para la evaluación del flujo papilar
Analizador de vasos retinianos	Estrechamiento arterial relativo y dilatación venosa relativa	Sugiyama y col., 2000 ²⁷⁷	
Temperatura corneal Doppler color	No determinado Reducción del pico de la velocidad sistólica y diastólica y aumento de los índices de resistencia en los vasos retrobulbares.	Galassi y col., 1992 ²⁷⁸ Trible y col., 1994 ²⁷⁹ Nicolela y col., 1996 ¹³⁰ Rankin y col., 1995 ²⁸⁰ Gherghel y col., 2000 ¹⁴⁵ Kaiser y col., 1997 ²⁸¹ Cheng y col., 2001 ²⁸²	Método indirecto No mide cantidad de flujo No permite medir el diámetro de los vasos pequeños
Flujo sanguíneo periférico	Reducción del flujo sanguíneo en los capilares ungueales	Drance y col., 1988 ²⁸³	
Flujometría Doppler láser periférica	--	--	

A pesar de la gran variedad de técnicas para evaluar el FSO que han sido enumeradas y detalladas (Tabla 7), las limitaciones de estos métodos (Tabla 8) **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**) han hecho difícil determinar las características fundamentales del FSO en el glaucoma y en los sujetos normales. Las medidas en humanos son en general poco claras o variables. No existe en la actualidad un consenso extendido que contemple qué técnicas deben ser utilizadas para evaluar el flujo sanguíneo o cómo deben interpretarse sus resultados. Por ello, ninguna de estas técnicas ha sido estandarizada o validada externamente en humanos y las medidas del flujo sanguíneo ocular no se utilizan actualmente de forma cotidiana en el diagnóstico o manejo de pacientes con glaucoma.

1.6.7.2. Métodos de Estudio de la Saturación de Oxígeno

Excluyendo las medidas indirectas de perfusión realizadas en vasos próximos al nervio óptico mediante algunos de los métodos anteriormente detallados, las determinaciones directas se han dirigido, casi exclusivamente, a estimar la saturación de oxígeno. Muchos de estos trabajos han sido realizados sobre vasos retinianos, pero en algunos casos se ha estudiado el tejido del nervio óptico.

La interacción entre la luz y el tejido intraocular condiciona el fenómeno denominado reflectancia ocular, el cual juega un papel muy importante en la aplicación e interpretación de las técnicas ópticas de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades oculares. Ejemplo de ello son la oftalmoscopia, retinografía, angiografía y OCT, técnicas cuyo resultado depende de la absorción y reflectancia de las distintas capas de tejidos que componen el fondo de ojo.

La idea de medir saturación de oxígeno en los vasos retinianos usando fotografías y filtros de color es muy antigua. Laing y col.²⁸⁴ usaron dos pares de filtros con longitudes de onda de 470-515 nm y 650-805 nm, digitalizando los negativos fotográficos con un microdensitómetro. Interpretaron una relación lineal entre la saturación porcentual de oxígeno y el cociente densitométrico entre ambas longitudes de onda, posiblemente porque las películas tienen una respuesta logarítmica. Posteriormente Delori²⁸⁵ usó tres longitudes de onda (558, 569 y 586 nm) y de Kock y col.²⁸⁶ dos LEDs de 660 nm y 940 nm, calculando el cociente 940/660. Beach y col.²⁸⁷ y Crittin y col.²⁸⁸ usaron el cociente 600/569 para medir la saturación de oxígeno, previa sustracción de la absorbancia del fondo mediante la fórmula siguiente: Densidad óptica = Log_{10} (reflexión del vaso/ reflexión del fondo).

En esta línea, Hardarson y col. utilizaron el oxímetro retiniano automático.²⁸⁹ Este método se basa en una cámara de fondo de ojo que se acopla a una cámara digital y proporciona imágenes de la retina con cuatro longitudes de onda de la luz simultáneamente. Un software especializado selecciona automáticamente los puntos de medida en las imágenes de oximetría y calcula la densidad óptica (absorbancia) de los vasos retinianos en dos longitudes de onda: 605 y 586 nm. La densidad óptica es sensible a la saturación de oxígeno a 605 nm pero no a la longitud de onda de referencia, 586 nm. Estas densidades ópticas se relacionan aproximadamente de forma lineal con la saturación de oxígeno de la Hb.

Schweitzer y col.²⁹⁰ situaron un espectrógrafo de imagen delante de la cámara de un retinógrafo para obtener espectros de vena y arteria retinianas, concluyendo que la saturación de oxígeno es mayor en el centro de la arteria y menor en el centro de la

vena. Según sus observaciones el espectro de transmisión depende del espesor de la capa de sangre de manera logarítmica, incrementándose la luz reflejada por encima de 600 nm cuando el espesor aumenta. Por otra parte, el aumento de la velocidad de la sangre también incrementa la reflectancia. Yoneya y col.²⁹¹ han aplicado transformadas de Fourier a imágenes espectrales retinianas para interpretar la saturación de oxígeno en obstrucciones venosas y Khoobehi y col.²⁹² han usado un análisis en diversos puntos del espectro, preferentemente entre 545 y 570 nm (análisis hiperespectral) para medir cambios en la saturación de oxígeno de los vasos y tejido papilar en animales anestesiados. Métodos similares han continuado usándose recientemente en modelos animales.²⁸⁷ Estas técnicas de imagen hiperespectral (también llamada imagen multiespectral) pueden aportar información objetiva y detallada de las propiedades de absorción espectral de un tejido, mediante un método que registra el espectro óptico en cada pixel de una imagen convencional²⁹². Dado que se obtienen imágenes secuenciales unidimensionales, la recolección de las imágenes puede llevar varios segundos y por lo tanto, la técnica de imagen hiperespectral se ha aplicado únicamente en ojos inmovilizados.

Recientemente, Denniss y col. consiguieron realizar capturas de imágenes hiperespectrales en sujetos humanos vivos.²⁹³ Observaron que determinados valores diferenciales en la absorción de luz se correlacionaban bien con la sensibilidad visual en GPAA. Como aplicación clínica, la saturación de oxígeno en los vasos retinianos en respuesta al tratamiento anti-glaucomatoso ha sido investigada también mediante imagen multiespectral.^{289, 294, 295}

La técnica de imagen hiperespectral presentada permite la aplicación de la cuantificación espectral en el estudio de la papila del nervio óptico, posibilitando la

identificación de cambios regionales en la saturación. Por lo tanto, los autores que la han empleado postulan que la determinación de la oxigenación papilar podría facilitar la detección precoz del glaucoma. No obstante, posibles mejoras de esta técnica, comentadas por los propios autores, podrían pasar por aplicar métodos de captación significativamente más rápidos para permitir su aplicación clínica. Así mismo, existe un vacío en el conocimiento actual acerca de cómo la información espectral de las imágenes multiespectrales del ANR pueden relacionarse con las pérdidas en el CV en el GPAA, y si la imagen multiespectral del ANR podría por tanto aportar información útil para la determinación de pacientes que padecen o están en riesgo de padecer glaucoma.²⁹⁶

Otros autores, como Selbach y col.,²⁹⁷ utilizaron en conejos la microendoscopia y la espectrofotometría simultánea de la Hb, para demostrar que el área central del nervio óptico es más sensible a los cambios de la PIO que el ANR. Desde el punto de vista práctico, Michelson y col.²⁹⁸ han observado una reducción de la saturación arteriolar de oxígeno en la papila de los GNT, pero no en el GPAA. Por su parte el grupo de Stefansson ha observado que los inhibidores de la anhidrasa carbónica parecen mejorar la saturación de oxígeno en el nervio óptico.²⁹⁹

En general, todos estos trabajos tienen el inconveniente de prescindir del volumen de sangre sobre el que se evalúa la saturación de oxígeno. Los cocientes obtenidos resultan iguales cualquiera que sea el volumen de sangre evaluada. Por esta razón las imágenes que se obtienen no son capaces de distinguir con claridad territorios poco irrigados como la excavación glaucomatosa de otros bien irrigados como es el anillo.

1.6.7.3. Métodos de Estudio de la Red Vascular Papilar

Recientemente, autores japoneses¹⁴² han aplicado la interferometría “speckle” (láser moteado) al estudio de la perfusión de la papila óptica (Fig. 26). Según los autores, es posible la cuantificación de la microcirculación a nivel de la papila del nervio óptico, la coroides y los vasos retinianos de forma separada, utilizando el fenómeno del láser de moteado. Tras el análisis se obtiene un mapa de pseudocolor que muestra la distribución de la circulación retiniana. La “tasa de borrosidad media”, un parámetro que representa la microcirculación retiniana y que es teóricamente proporcional a la velocidad de flujo sanguíneo, se ha correlacionado con la medida del flujo sanguíneo llevada a cabo mediante otros instrumentos diagnósticos. Así mismo, este parámetro guardaba buena correlación con el espesor de la CFNR medida con OCT, la morfología papilar y la función visual.

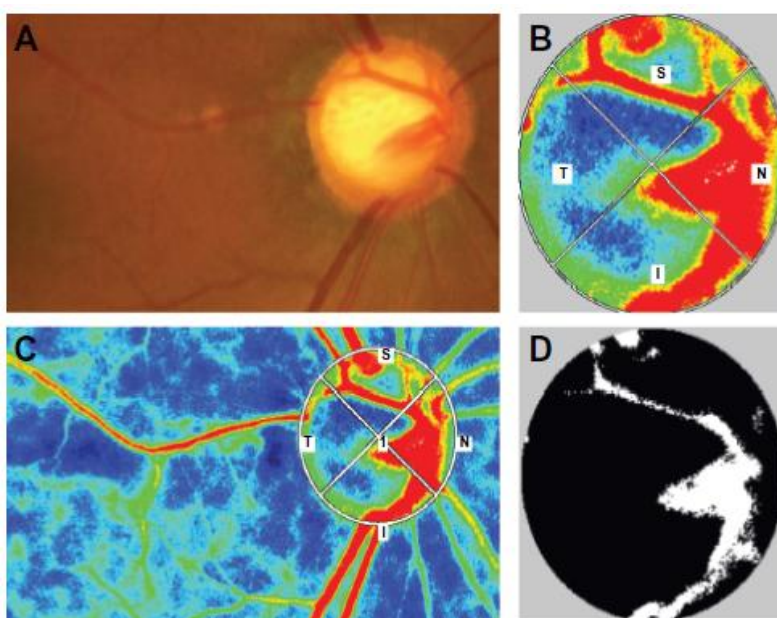


Figura 26. Mapa de color e imagen binaria de flujografía mediante láser moteado en un paciente con glaucoma. **(A)** Retinografía. **(B)** Imagen del mapa en color de la papila. **(C)** Imagen del mapa en color de todo el área de análisis y la papila dividida por regiones de interés. **(D)** Mapa binario de la papila: las zonas blancas indican los vasos y las regiones negras el tejido. (Tomado de Chiba y col., 2011).¹⁴²

INTRODUCCIÓN

Utilizando la OCT de velocidad ultrarrápida, el grupo de Jia y col. ha desarrollado un nuevo algoritmo de angiografía 3D llamado angiografía de amplitud de decorrelación con espectro dividido (“split spectrum amplitude-decorrelation angiography” - SSADA), como técnica de imagen de la microcirculación papilar (Fig. 27).³⁰⁰

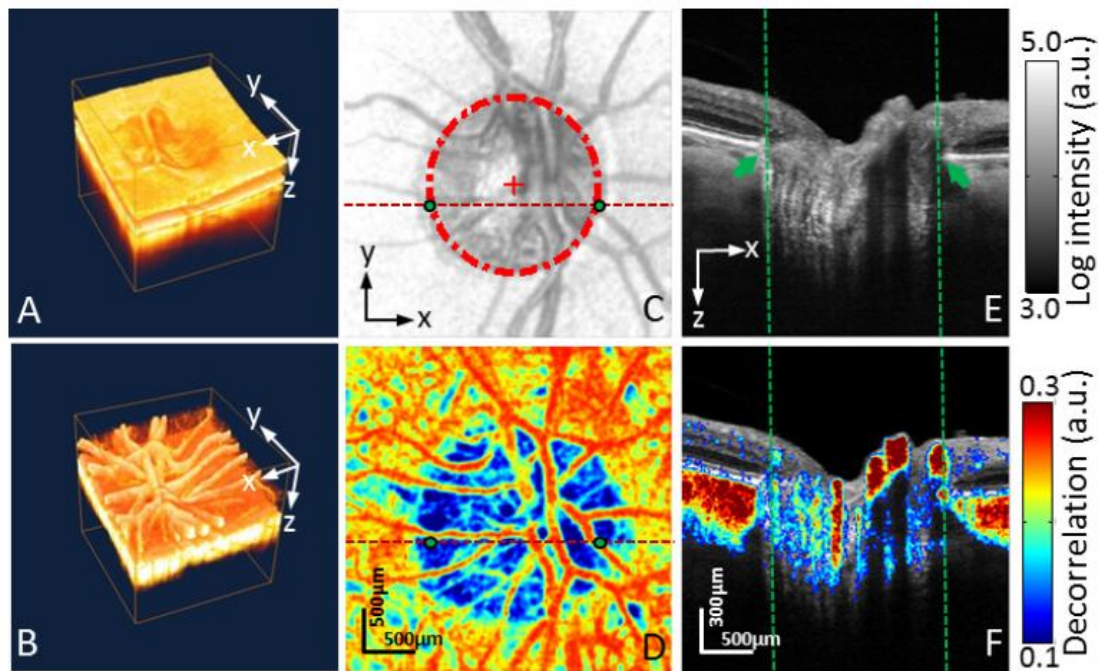


Figura 27. Imágenes del ojo derecho de un sujeto normal registradas in vivo mediante tecnología OCT 3D volumétrico [3,0 (x) x 3,0 (y) x 2,9 (z) mm]. **(A)** Representación de una imagen de volumen de disco con intensidad de reflectancia **(B)** Representación 3D de una imagen de flujo. **(C)** Proyección *en face* con máxima intensidad de reflectancia mostrando las ramas de los vasos centrales de la retina. **(D)** Proyección de angiograma *en face* con máxima decorrelación. **(E)** Imagen OCT de sección transversal a nivel del plano marcado con la línea roja discontinua en **C**. El límite de la apertura del canal neural, indicado por dos líneas verdes discontinuas, se determinó por la terminación del complejo EPR/membrana de Bruch, señalado por dos flechas verdes que corresponden a los dos puntos marginales en **C** y **D**. **(F)** Corte transversal en escala de grises superpuesta con la escala de color de flujo (decorrelación), que muestra que la abundante circulación papilar reside principalmente en la región de la lámina cribosa. El flujo papilar era obviamente menor que el de los grandes vasos retinianos y los vasos coroideos, lo cual se muestra claramente en el mapa de proyección máxima (sección temporal de **D**). (Tomada de Jia y col., 2012)³⁰¹

La angiografía-OCT aporta imágenes 3D detalladas tanto de la estructura papilar (reflectancia) como de la perfusión (flujo). Mediante el cálculo de la correlación de la amplitud de señal de “B-scans” consecutivos, se crea un contraste entre el tejido estático y el no estático, lo que permite la visualización del flujo sanguíneo. De esta

forma, el flujo de la papila puede ser cuantificado. Los discos normales tienen una red microvascular más densa comparados con los discos glaucomatosos (Fig. 28). Así mismo, las redes vasculares retiniana y superficial son más densas en el ojo normal, mientras que se atenúan en los ojos con glaucoma. La impresión de estos trabajos fue que el glaucoma atenúa el flujo tanto en la red microvascular del disco superficial como en la red profunda de la lámina cribosa (Fig. 29). Así mismo, los grandes vasos retinianos no experimentaban aparentemente cambios en su calibre.

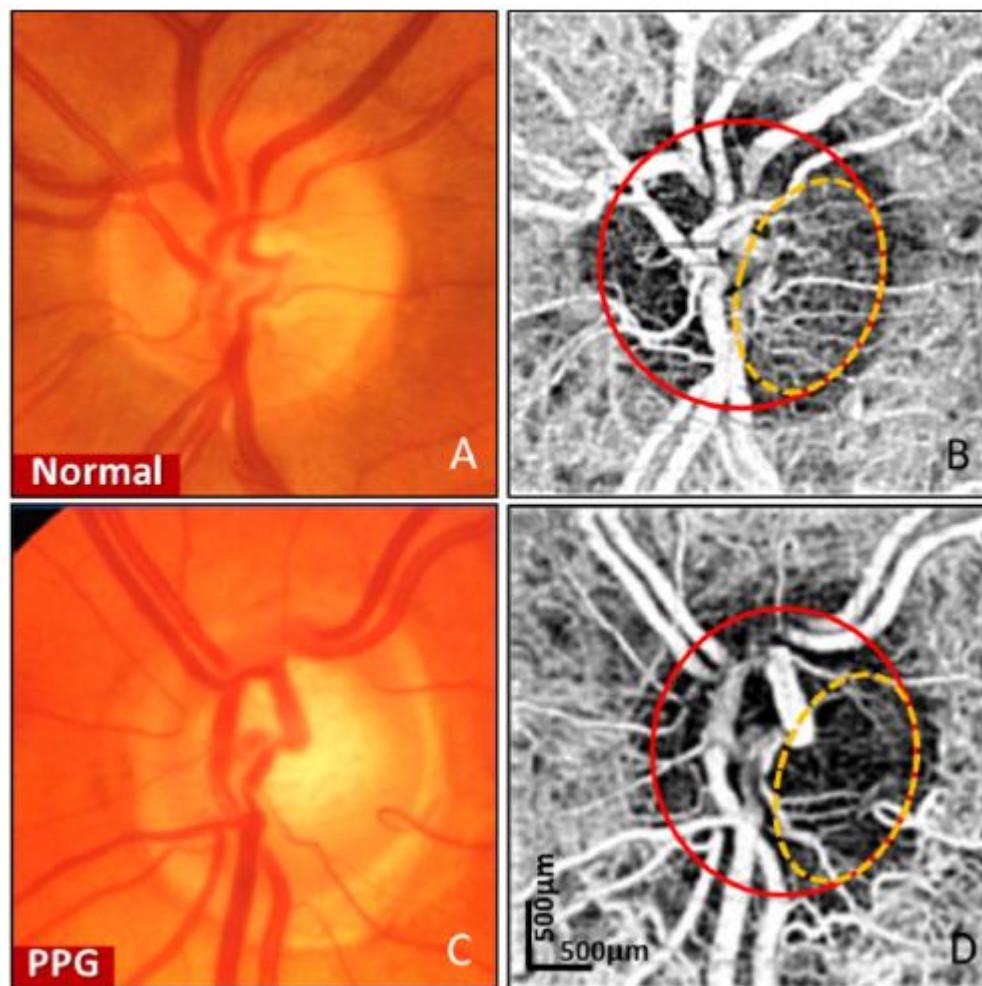


Figura 28. Fotografías papilares (A, C) y angiogramas OCT *en face* (B, D) en un sujeto normal (A, B) y en un paciente con glaucoma preperimétrico (PPG) (C, D). Ambos ejemplos corresponden a ojos izquierdos. En B y D las circunferencias rojas indican el perímetro total del disco óptico, y las líneas amarillas discontinuas limitan las elipses temporales. Se evidencia una densa red microvascular en la angiografía-OCT de la papila normal (B). Esta red estaba significativamente atenuada en la papila glaucomatosa (D). (Tomada de Jia y col., 2012)³⁰¹

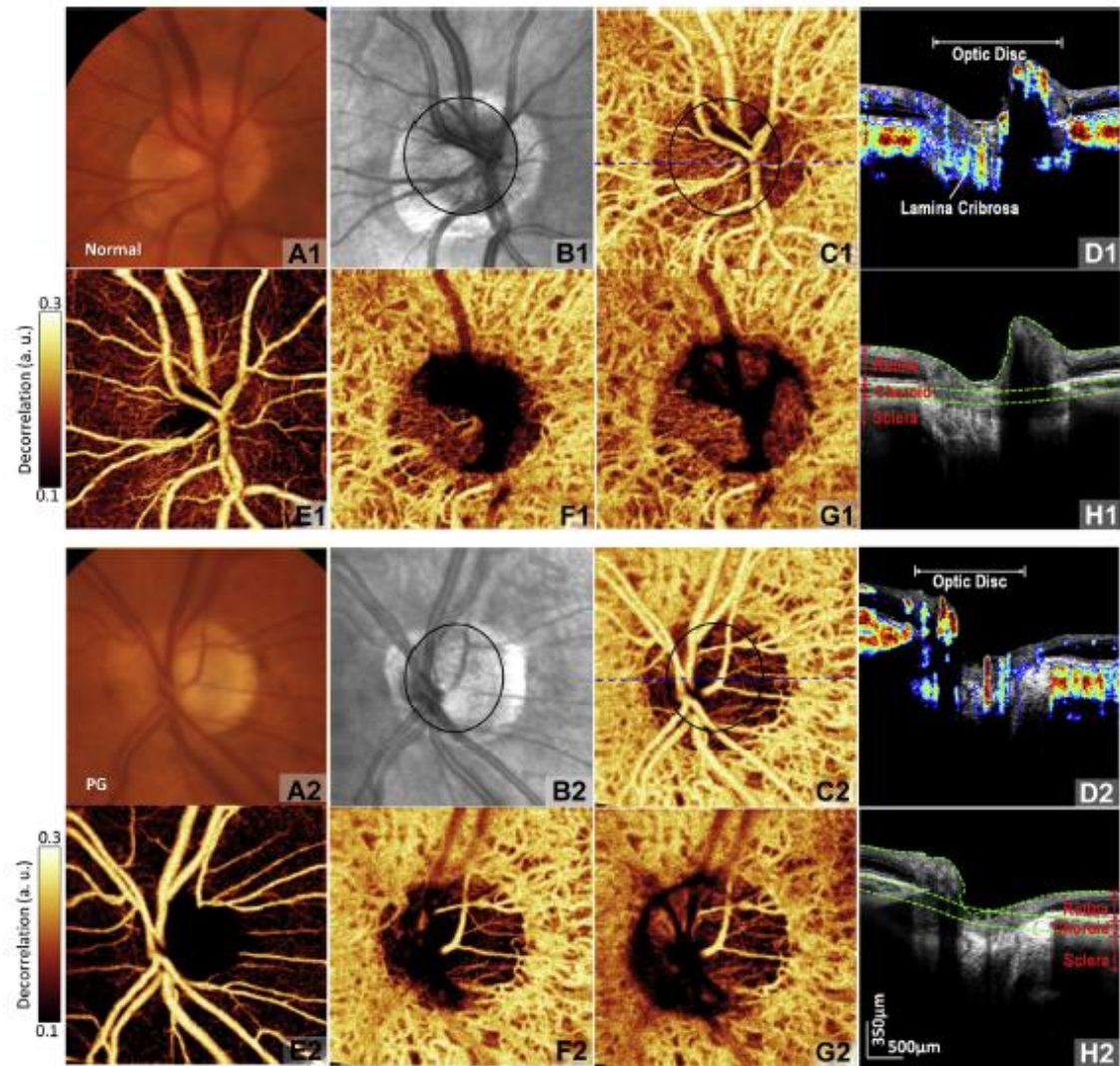


Figura 29. Fotografías papilares (**A1, A2**), reflectancia OCT (**B1, B2**), angiogramas OCT de profundidad completa (**C1, C2**, proyección máxima *en face*), y cortes transversales de angiogramas (**D1, D2**, superpuestos sobre imágenes de OCT en escala de grises) del ojo derecho de un sujeto normal (**A1-H1**) y del ojo izquierdo de un paciente con glaucoma (**A2-H2**). Los límites del disco óptico están marcados con líneas negras elípticas (**B1, B2, C1, C2**). La posición del corte transversal está señalada por una línea azul de puntos (**C1, C2**). Se evidencia una densa red microvascular en la angiografía-OCT de la papila normal (**C1**). Esta red estaba significativamente atenuada en la papila glaucomatosa (**C2**). Para apreciar la capacidad de la angiografía-OCT para detectar flujo sanguíneo en los diversos lechos vasculares, los angiogramas 3D fueron proyectados aisladamente en proyecciones máximas *en face* en tres capas, a saber, angiogramas retinianos (**E1, E2**), angiogramas coroideos (**F1, F2**), y angiogramas a nivel de esclera/lámina cribrosa (**G1, G2**). Los límites utilizados para la segmentación se indican con líneas verdes de puntos sobre los cortes transversales de OCT (**H1, H2**). (Tomada de Jia y col., 2014)³⁰⁰

1.6.7.4. Métodos de Análisis de la Cantidad de Hemoglobina

Indudablemente la perfusión del tejido depende tanto, o posiblemente bastante más, del volumen de sangre como de su grado de oxigenación, cuyas variaciones son muy moderadas en el glaucoma.³⁰² Por lo tanto, como ha propuesto nuestro grupo previamente,²³⁴ para tener una información adecuada de la perfusión del nervio óptico necesitaremos investigar no especialmente el grado de saturación de oxígeno de la Hb, sino preferentemente la cantidad de Hb presente en el nervio óptico.

Se han creado modelos teóricos de la medida de la absorción de la Hb retiniana³⁰³ y se ha estimado la absorción de la Hb en la coroides,³⁰⁴ pero hasta donde alcanza nuestro conocimiento, la medida del volumen de sangre (Hb) presente en el tejido del nervio sólo se ha intentado cuantificar en una ocasión, en el gato, y no de forma topográfica. Sebag y col.³⁰⁵ estimaron el volumen de sangre presente en la papila mediante dos cocientes: uno que discriminaba oxigenación (559/569) y otro que estimaba el volumen de sangre, realizando un cociente entre dos puntos isosbéticos (585/569). Este trabajo asume varias constantes empíricas y no aborda el efecto de la absorción de los medios oculares sobre la medida. Principalmente la absorción del cristalino es una variable, no fácilmente mensurable, que puede alterar las medidas de reflectancia de forma, hasta el momento, impredecible. Aparte de este trabajo, Crittin y col.,³⁰⁶ han sugerido que los cambios en la reflectancia del punto isosbético 570 nm podrían interpretarse como variaciones de la concentración de Hb presente en el nervio.

Aunque estos dos trabajos pueden considerarse antecedentes que sugieren la posibilidad de medir volumen sanguíneo y oxigenación por medidas de reflectometría,

no han constituido métodos prácticos para cuantificar topográficamente la perfusión del tejido visible en la papila del nervio óptico, trabajando sobre humanos, corrigiendo la influencia en la medición de los medios ópticos del ojo y realizando medidas topográficas.

Los métodos que tratan de determinar la cantidad de Hb presente en el nervio se basan en la interpretación del color. La experiencia clínica indica que el color subjetivo de la papila es capaz de orientar nuestro diagnóstico de glaucoma. El color de la papila depende de su concentración en Hb, observada sobre el fondo blanco constante que constituye la mielina. El color rojo de la Hb se debe a su gran absorción de las longitudes de onda corta y menor absorción de las longitudes de onda largas del espectro de la luz visible. A mayor absorción de las longitudes de onda corta, mayor cantidad de Hb. Por lo tanto, la concentración de Hb en el tejido papilar, en ausencia de hemorragia tisular, nos permitirá estimar su perfusión. Además, una selección adecuada de longitudes de onda, posibilitaría ponderar su grado de oxigenación.

Por tanto, la aplicación de técnicas de procesamiento de imágenes en el análisis de retinografías es un campo recientemente abordado y en desarrollo. En base a experiencias preliminares, se ha desarrollado un procedimiento basado en el análisis colorimétrico de primarios usando fotografía digital. Este proyecto desarrolla y evalúa un método para medir topográficamente la cantidad de Hb en la papila glaucomatosa. La colorimetría fotográfica se detallará con mayor profundidad a continuación.

Colorimetría Fotográfica

Al contrario que otras regiones del polo posterior del ojo, la papila del nervio óptico contiene una cantidad significativa de un solo pigmento, Hb, que es la responsable de su color que depende en gran medida de la cantidad de Hb que contiene. El color rojo de la Hb se debe a su gran absorción de las longitudes de onda corta y menor absorción de las longitudes de onda largas del espectro de la luz visible.

La papila del nervio óptico tiene dos tipos de vasos: vasos gruesos, que son ramas de la arteria y vena centrales de la retina que irrigan la retina y no tienen relación con la nutrición/oxigenación de la papila del nervio óptico, y una red densa de vasos y capilares delgados, presentes en todo el resto del tejido de la papila, que son responsables de su nutrición/oxigenación (Figs. 3 y 4).

Las retinografías miden la cantidad de luz reflejada en las diferentes longitudes de onda. Cuando se emplea un detector que captura tres imágenes, una centrada en el componente azul (A) del espectro, otra en el verde (V) y otra en el rojo (R), se puede observar que en las áreas con elevado contenido en Hb gran parte de la luz reflejada es roja, menos es verde y menos aún es azul. En las áreas con bajo contenido en Hb, predominantemente se reflejan la luz verde y la azul. Estas imágenes fotográficas no permiten un análisis espectral completo pero la información que proporcionan podría ser suficiente para realizarlo.

Según las determinaciones realizadas por el Prof. González de la Rosa³⁰⁷ cuando la intensidad de la luz reflejada se mide en una escala, por ejemplo desde 0 hasta 255, se observan las características de cada área específica de la imagen: las arterias reflejan mucho rojo, menos verde e incluso menos azul. Las venas reflejan menos rojo que las

arterias y muy poco azul y verde (en cantidades similares), dado que la sangre que conducen está menos oxigenada. Algunas regiones tisulares que deberían tener buena perfusión, como el ANR, reflejan más verde y azul que los vasos centrales de la retina, debido a que tienen menos Hb (Fig. 30). Cuanto menor es la cantidad de Hb, más verde y azul se refleja, por ello, en áreas con atrofia o poca vascularización (por ejemplo, la excavación papilar), la proporción de verde y azul reflejados se incrementa, y esto se percibe en la imagen como blanqueamiento (palidez).

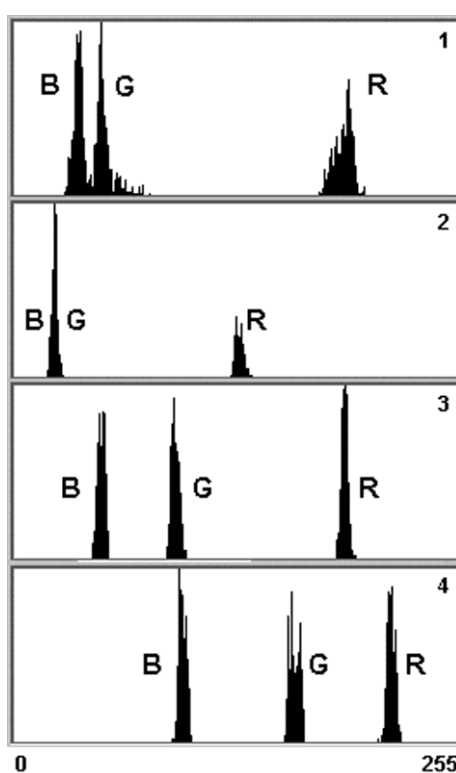


Figura 30. Histogramas de la frecuencia de los componentes azul (B, "blue"), verde (G, "green") y rojo (R, "red") de la luz en diferentes tejidos, tomados de una imagen fotográfica de una papila óptica normal.

1: Arteria. 2: Vena. 3: Anillo neuroretiniano. 4: Excavación.

Trabajando con las cantidades obtenidas de R, V y A utilizando sistemas de captura de imagen similares a retinógrafos, se observó que el resultado de varias fórmulas tales como $R-V$, $R-A$, $R-(V+A)$, $(R-V)/R$, $R+A-(2V)$, $(R-V)/V$, etc. podría ser casi linealmente proporcional a la cantidad de Hb. Mediante la utilización de diversas

diluciones de glóbulos rojos a diferentes concentraciones, se pudo establecer de forma experimental que las fotografías obtenidas con esta técnica se podían utilizar para determinar la cantidad de Hb.²³⁴

Sin embargo, para obtener unos resultados absolutos y reproducibles para el nervio óptico, se necesita un patrón de referencia fiable. Esto se debe a que los resultados de estas fórmulas no solo dependen de la cantidad de Hb, sino también de la intensidad, la composición espectral de la luz de iluminación, y la absorción del cristalino, que afecta mayoritariamente a las longitudes de onda muy cortas (violeta-azul) y verde. Por ello, el valor de referencia debe ser obtenido dentro del ojo y debe estar sometido a estas mismas variables. Esta referencia estaría en los vasos centrales de la retina, que contienen Hb a una concentración que puede considerarse como máxima y constante para el propósito de determinar la Hb en el tejido de la papila del nervio óptico. Los vasos se identifican, se toman como referencia y se excluyen del análisis del tejido, cuidando de eliminar una pequeña franja a sus lados.

De esta forma, la Hb se mide en cada punto o sector de la papila del nervio óptico utilizando la misma fórmula (F) para definir las características cromáticas del tejido (FT) y de los vasos de referencia (FV). La cantidad de Hb en cada punto de tejido se expresa como: $FT / FV \cdot 100$.

Sin embargo, la pérdida de transparencia del cristalino debida a las cataratas también produce difusión de la luz en las imágenes del fondo de ojo. Se produce por tanto un incremento de la difusión y la absorción de los componentes verde y azul tanto en los vasos centrales de la retina como en la papila del nervio óptico, que si no se corrige, puede llevar a la sobrestimación de la Hb por un aumento relativo del rojo

en la imagen. Por lo tanto, se han aplicado fórmulas para compensar el efecto del cristalino.

El programa **Laguna ON_hE (“Optic Nerve Hemoglobin”)** es un nuevo método diseñado por un grupo de oftalmólogos e ingenieros que permite medir los niveles de Hb papilar utilizando fotografías convencionales del fondo de ojo que compensan determinadas variables, tales como la iluminación o la absorción cristaliniana y la difusión.² Para ello, utiliza algoritmos matemáticos de segmentación automática que identifican los vasos retinianos y el borde de la papila del nervio óptico. Esto permite al explorador verificar y corregir los resultados obtenidos manualmente. Este dispositivo aporta una medida rápida, sencilla, cuantitativa y reproducible de la Hb papilar.³⁰⁸

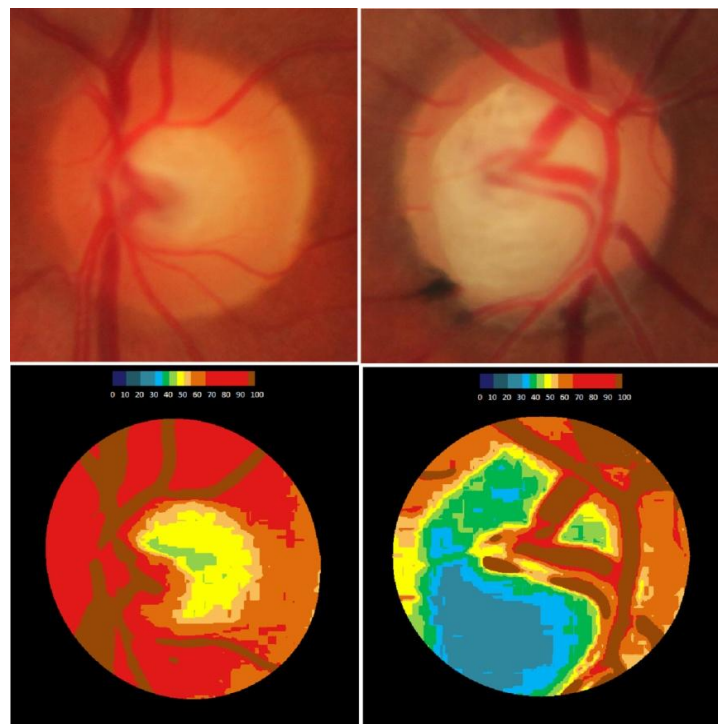


Figura 31. Ejemplos de una papila normal (izquierda) y otra glaucomatosa (derecha). En la parte superior se muestran las retinografías, y las imágenes inferiores son las correspondientes pseudoimágenes que representan la cantidad de hemoglobina. Se muestra una escala colorimétrica en la parte superior de dichas imágenes para determinar la cantidad de hemoglobina. (Tomada de G. de la Rosa y col., 2013)²³⁴

El fundamento de la aplicación de la colorimetría fotográfica al estudio del glaucoma se basa en que las papilas glaucomatosas son habitualmente más pálidas que las normales, debido a su menor perfusión. Sabemos que las papilas de los pacientes con glaucomas avanzados presentan en general no solo una mayor excavación papilar sino además una palidez más acentuada cuanto más avanzado sea el daño glaucomatoso (Fig. 31). Además, los pacientes en los que el predominio del componente vascular como factor desencadenante del glaucoma es notorio presentarán papilas en las que predominará la palidez frente a la excavación. La adecuada evaluación de la oxigenación de la papila del nervio óptico podría facilitar la detección precoz del establecimiento del glaucoma, una patología en la que el diagnóstico temprano es crucial para establecer un tratamiento efectivo.

2. JUSTIFICACIÓN

El glaucoma es una enfermedad crónica, progresiva y asintomática que tiene como consecuencia una pérdida irreversible de la visión. Representa la primera causa de ceguera irreversible en el mundo, y la segunda causa de ceguera tras la catarata. Es una enfermedad compleja en la que existe una interrelación de múltiples factores que hace que determinados pacientes tengan una mayor sensibilidad a la enfermedad.

Por todo ello, la dedicación al estudio de la patología glaucomatosa es pertinente debido a la mayor longevidad de la población y aumento de la prevalencia de la enfermedad, a la mayor accesibilidad a la información, al desarrollo científico, y a la aparición y adaptación de nuevas tecnologías para el estudio de dicha enfermedad.

Para llegar al diagnóstico del glaucoma crónico simple es suficiente la demostración de daños típicos del nervio óptico, ya sean funcionales o estructurales. En la actualidad, no existe un método preciso universalmente establecido y aceptado para el diagnóstico del GPAA o la detección de su progresión, y las pruebas diagnósticas disponibles habitualmente generan medidas con una elevada variabilidad entre sujetos. Por tanto, los clínicos generalmente se apoyan en la información complementaria aportada por una batería de pruebas estructurales y funcionales, objetivas y subjetivas, tanto para llegar al diagnóstico del glaucoma como para su monitorización. Los sistemas de análisis automatizado de la papila del nervio óptico y de la CFNR han supuesto un avance muy notable en el ámbito del glaucoma. Tanto

GDx, como OCT o HRT aportan datos cuantitativos y objetivos que suponen un importante apoyo al clínico en el diagnóstico y en el seguimiento del paciente glaucomatoso.

Sin embargo, la posibilidad de contar con la existencia de una vía adicional en el estudio de la fisiopatología y el diagnóstico del glaucoma, basada en fundamentos diferentes, podría complementar a estas pruebas diagnósticas ya establecidas. Dentro de estas nuevas vías de estudio cada vez adquiere más relevancia conocer el papel del flujo sanguíneo ocular y su interacción con los factores ya conocidos en la patofisiología de la enfermedad. La PIO es el principal y más estudiado factor de riesgo para padecer glaucoma. No obstante, existen evidencias de que también la perfusión de la papila del nervio óptico puede influir en el desarrollo de la enfermedad. Ésta se ha estudiado principalmente de manera indirecta (doppler la arteria central de la retina, pulso ocular, etc.). A pesar de que se han hecho numerosos trabajos sobre la perfusión del nervio óptico en glaucoma, la posibilidad de determinar el estado de la perfusión en el nervio óptico mediante el análisis colorimétrico de la papila no se ha considerado anteriormente. La disponibilidad de un método de imagen no invasivo que permita estudiar el estado de oxigenación del tejido papilar podría ayudar a integrar los conocimientos fisiopatológicos sobre el glaucoma, aportando información más detallada e incluso proponiendo nuevas teorías fisiopatológicas de la enfermedad.

Experiencias previas analizadas indican que podría desarrollarse un software aplicable a las imágenes capturadas con diversos retinógrafos, para estudiar el estado de perfusión de la papila a través de su cantidad de Hb. La comparación de los

resultados así obtenidos con las diversas pruebas diagnósticas funcionales y estructurales permitiría conocer la influencia de la perfusión del tejido papilar sobre las lesiones perimétricas y morfológicas del glaucoma, sobre la progresión de la enfermedad y sobre la eficacia de los tratamientos.

Por lo tanto, este dispositivo, en combinación con otros métodos, podría constituir una herramienta de gran utilidad en el estudio del paciente glaucomatoso o hipertenso ocular y podría permitir el control de estos pacientes. Se trata de una herramienta diagnóstica y al mismo tiempo de investigación, que permite un acceso sencillo a parámetros que son complejos de conocer y medir mediante otros métodos.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. HIPÓTESIS

La disregulación del flujo sanguíneo y las alteraciones de la Hb a nivel papilar se han implicado como un mecanismo patogénico del glaucoma. Es posible obtener información acerca de la cantidad de Hb en el tejido papilar y el estado de perfusión del nervio óptico a partir del análisis de fotografías de la papila.

El dispositivo de colorimetría fotográfica Laguna ON_hE permite analizar la cantidad de Hb en la papila óptica basándose en el análisis colorimétrico de fotografías papilares.

El análisis colorimétrico de la papila mediante Laguna ON_hE podría ser un método válido para diferenciar entre una papila glaucomatosa y una normal así como para estadificar el estadio evolutivo del glaucoma.

3.2. OBJETIVOS

Los objetivos del estudio son los siguientes:

1. Determinar la capacidad diagnóstica del dispositivo de colorimetría fotográfica Laguna ON_hE en pacientes con hipertensión ocular y glaucoma primario de ángulo abierto y compararla con la de otras herramientas de diagnóstico estructural en glaucoma.
2. Evaluar la relación entre la colorimetría fotográfica y la perimetría blanco-blanco, de forma global y sectorial.
3. Estudiar las correlaciones existentes entre Laguna ON_hE, OCT Spectralis y HRT-III en pacientes hipertensos oculares y con glaucoma en distintos estadios de gravedad.
4. Evaluar la correlación entre el espesor de la capa de fibras nerviosas peripapilar determinado mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral y la cantidad de hemoglobina en los distintos sectores papilares analizados, en la población total y según el nivel de daño funcional.
5. Determinar las diferencias en la cantidad de hemoglobina papilar, global y por sectores, en distintos estadios de gravedad del glaucoma primario de ángulo abierto.
6. Estudiar la asociación entre la presión de perfusión ocular y la cantidad de hemoglobina papilar en el glaucoma primario de ángulo abierto.

4. MATERIAL Y MÉTODO

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA

4.1.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se llevó a cabo un estudio transversal observacional en el que se compararon dos herramientas de diagnóstico estructural en glaucoma (OCT Spectralis y HRT-III), y el nuevo procedimiento de análisis colorimétrico de la papila Laguna ON_hE, entre sí y frente a la perimetría blanco-blanco Octopus TOP G1 (“gold standard”) en pacientes con HTO y GPAA.

Este estudio formaba parte de una Beca FIS (Fondo de Investigaciones Sanitarias) EXP: PI/09/90933 con título “Medida topográfica de la perfusión del nervio óptico y aplicación al estudio del glaucoma” que se encuadraba dentro de un proyecto coordinado de 3 años de duración (2010-2013) realizado en 3 centros de forma simultánea (**Anexos 1 y 2**).

La investigadora principal del Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid era la Dra. Carmen D. Méndez Hernández, directora de esta Tesis Doctoral. Los otros centros incluidos en el proyecto coordinado son:

-Fundación Rafael Clavijo de la Universidad de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, cuya investigadora principal era Marta González Hernández.

-Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, cuya investigadora principal era Susana Pérez Olivan.

El coordinador de este proyecto multicéntrico era el Prof. Manuel González de la Rosa, de la Universidad de La Laguna, España.

4.1.2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

El proyecto fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

Al incorporar este estudio sujetos controles, se elaboró una hoja informativa específica para los participantes voluntarios sanos modificando los aspectos relativos a la patología oftalmológica, ya que no presentaban ninguna ([Anexo 2](#)).

A todos los participantes se les solicitó permiso para ser incluidos en el estudio mediante un consentimiento informado en el que se explicaban las exploraciones y las pruebas complementarias a las que fueron sometidos, así como las posibles consecuencias de los resultados que pudieran aparecer ([Anexo 3](#)). También se dejó constancia de la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento del mismo, sin perjuicio alguno de cara a la asistencia facultativa que pudieran precisar. A lo largo del período del estudio se comentaron los resultados obtenidos a los integrantes del mismo, y esta información se tuvo en cuenta a la hora de tomar decisiones diagnósticas y/o terapéuticas.

4.1.3. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Los individuos con HTO o GPAA incluidos en este estudio fueron prospectivamente seleccionados recurriendo para ello al registro de pacientes remitidos entre Octubre de 2012 y Mayo de 2014 a la Unidad de Glaucoma del Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

El grupo control se estableció a partir de personas que acudieron a la consulta de Oftalmología para revisiones (refracción, fondo de ojo, etc.), que no presentaban patología oftalmológica y que aceptaron participar en el estudio. Tanto en el grupo de GPAA como en el grupo control y de HTO se consideró como criterio de exclusión la existencia de patología sistémica u oftalmológica significativa.

Se tomó como “gold standard” para glaucoma la perimetría blanco-blanco Octopus TOP G1. Los sujetos de la muestra se clasificaron en función del estadio del glaucoma, atendiendo al DM (Tabla 5).²⁰¹ Todos los sujetos incluidos en el grupo GPAA tenían experiencia perimétrica previa y los incluidos tanto en el grupo de HTO como en el de controles presentaron valores de LV de TOP G1 inferiores a 7 dB y papilas ópticas de características normales.

A continuación se detallan los criterios de inclusión y exclusión de cada uno de los grupos del estudio (Tablas 9-11):

Tabla 9. Grupo 1: Controles.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad mayor de 18 años.
- PIO <18 mmHg.
- ANR intacto, sin evidencias de hemorragias, muescas, aumento de la excavación papilar, o defectos de la CFNR.
- Perimetría blanco-blanco normal (DM < 2 dB y VP < 7 dB; Octopus TOP G1).
- Disponibilidad y colaboración para la realización de las pruebas del protocolo exploratorio.
- Capacidad para entender los procedimientos relacionados con el estudio y otorgar consentimiento al mismo por escrito.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Agudeza visual corregida inferior a 0,5 de lejos y de cerca.
- Defectos de refracción superiores a 3 dioptrías esféricas y 1,5 dioptrías de astigmatismo.
- Ángulo estrecho en la exploración gonioscópica.
- Fondo de ojo y papila de características patológicas.
- Diámetro pupilar inferior a 3 mm.
- Opacidades cristalinas significativas.
- Atrofia peripapilar marcada.
- Diabetes mellitus, enfermedades vasculares (HTA, etc.).
- Hipotensión arterial (TAD < 50 mmHg).
- Enfermedades neurológicas.
- No fiabilidad perimétrica.
- Antecedentes familiares de glaucoma.
- Medicación concomitante que pudiera afectar la realización de la perimetría.
- Retraso mental, deterioro cognitivo o cualquier otra limitación para la obtención del consentimiento informado.

Tabla 10. Grupo 2: Hipertensos oculares (HTO).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad mayor de 18 años.
- PIO ≥ 21 mmHg con/sin tratamiento en al menos 3 ocasiones.
- Al menos dos perimetrías blanco-blanco normales (DM < 2 dB y VP < 7 dB; TOP G1).
- Experiencia perimétrica previa.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Los mismos criterios tenidos en cuenta para el grupo control.
- HTO secundarias.

Tabla 11. Grupo Glaucoma Primario de Ángulo Abierto (GPAA)**CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Alteraciones campimétricas reproducibles en al menos dos campos visuales consecutivos.
- Excavación y aspecto de nervio óptico patológicos.
- Ángulo de cámara anterior abierto valorado mediante gonioscopia con lente de Goldmann (grado \geq III).

Clasificación en subgrupos de gravedad de glaucoma de acuerdo a los estadios establecidos por la campimetría (criterios de Hodapp, adaptados a Octopus):^{201, 309}

GRUPO 3: GLAUCOMA INCIPIENTE

- Los mismos que el glaucoma.
- Defecto medio de la perimetría TOP-G1 entre 2 y 6 dB.

GRUPO 4: GLAUCOMA MODERADO

- Los mismos que el glaucoma.
- Defecto medio de la perimetría TOP-G1 entre 7 y 12 dB.

GRUPO 5: GLAUCOMA AVANZADO

- Los mismos que el glaucoma.
- Defecto medio de la perimetría TOP-G1 \geq 12 dB.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Halos de atrofia peripapilares/papilas oblicuas asociadas a miopías elevadas.
- Defectos de refracción superiores a 3 dioptrías esféricas y 1,5 dioptrías de astigmatismo.
- Dificultades físicas o mentales para la realización de perimetrías fiables y reproducibles.
- Uso de medicación que pudiera influir en la sensibilidad del resultado del campo visual.
- Antecedentes de patología neurooftalmológica (neuritis óptica, esclerosis múltiple, etc.).
- Malformaciones oculares, anomalías angulares o del nervio óptico.
- Retinopatías o maculopatías de cualquier tipo.
- Síndromes o enfermedades generales graves.
- Diabetes mellitus, enfermedades vasculares (HTA, etc.).
- Hipotensión arterial (TAD < 50 mmHg).
- No cumplir algún criterio de inclusión.
- Retraso mental o cualquier otra limitación para la obtención del consentimiento informado.
- Cualquier tipo de patología glaucomatosa que no correspondiera a GPAA.

4.2. PROTOCOLO EXPLORATORIO

Las visitas se realizaron en fechas próximas, siempre en un intervalo inferior a un mes y sin que las condiciones clínicas de los pacientes cambiaran en ese período de tiempo.

A todos los participantes se les realizó una exploración oftalmológica completa en la primera visita incluyendo:

- ↳ **Historia clínica** completa con los antecedentes familiares y personales y específicamente la existencia de antecedentes de glaucoma, presencia de migrañas, síndrome de Raynaud, hipotensión o hipertensión arterial, diabetes, enfermedad cardiovascular, tabaquismo y medicación concomitante y los antecedentes personales oftalmológicos (traumatismos, cirugías oculares previas, tratamientos oftalmológicos, etc.).
- ↳ **Perimetría blanco-blanco** con el perímetro Octopus 1-2-3 (*Interzeag AG, Schlieren-Zürich, Switzerland*). Estrategia TOP G1.
- ↳ Determinación de **agudeza visual** y refracción. La determinación de la agudeza visual se realizó con el optotipo TAKAGI (*Optotipo TAKAGI modelo MT356, Takagi Seiko, Japón*). La refracción objetiva se realizó mediante refractómetro automático (*Nidek ARK-700, Nidek, Japón*).
- ↳ **Biomicroscopía**, con lámpara de hendidura (*Haag-Streit 900, Bern, Suiza*).
- ↳ **Paquimetría** (*Ultrasound Pachymetric Analyzer Modelo P55, Paradigm Medical Industries, Inc, USA*).

- ↪ **Tonometría de aplanación** (*tonómetro de mano Perkins tipo MK2, Clement Clarke internacional, Essex, Inglaterra*), tras instilación de fluoresceína sódica 2,5 mg/ml y clorhidrato de oxibuprocaina 4 mg/ml en solución acuosa.
- ↪ **Gonioscopia** (*Volk three mirror ANF. Diagnostic/Laser Lens. Ocular Instruments Bellevue, Wa. USA*) utilizando Methocel al 2% (*Laboratorios Ciba Vision Faure, F-07104 Annonay, France*) y tras instilación de clorhidrato de oxibuprocaina 4 mg/ml en solución acuosa.
- ↪ **Fondo de ojo** con oftalmoscopia indirecta con lente de +90 D (*Volk SF*), previa dilatación de la pupila con colirio de tropicamida (10 mg/ml), prestando especial atención a la papila.
- ↪ **Medida de la Tensión Arterial (TA).** Se utilizó como medida de TA la obtenida en la consulta el día de la exploración. La medida de la TA se llevó a cabo de acuerdo a las recomendaciones aportadas por las Guías Europeas para el manejo de la hipertensión arterial (HTA) de 2013 (Tabla 12), y fue realizada por un médico o una enfermera colaboradora. La TA se determinó cuando el sujeto había permanecido sentado al menos durante 5 minutos, utilizando un esfigmomanómetro, situado en la parte superior del brazo derecho y con un manguito de dimensiones adaptadas a la circunferencia del brazo de cada sujeto. Se realizaron dos medidas en condiciones similares y a continuación se calculó la media de los dos valores de TAS y TAD. La TAM se obtuvo realizando la media aritmética de la TAS y TAD anteriormente obtenidas.

Los sujetos con HTA previamente diagnosticada fueron descartados del estudio. Tal y como reflejan las últimas Guías de la Sociedad Europea de Hipertensión y de la Sociedad Europea de Cardiología para el manejo de la

hipertensión arterial de 2013,¹⁴⁶ el diagnóstico de HTA se establece a partir de TAS superiores a 139 mmHg y/o TAD mayores de 89 mmHg (Tabla 4). En los que no padecían HTA, se llevó a cabo la toma de TA en la oficina clínica dentro del periodo en que se realizaban las demás exploraciones (preferiblemente, intervalo inferior a una semana). Aquellos casos con cifras de TA superiores a 139/89 mmHg no fueron seleccionados para el estudio. Así mismo, los sujetos con cifras de TA inferiores a 100/60 mmHg (catalogados como hipotensos arteriales) tampoco fueron seleccionados para el estudio.

Tabla 12. Medida de la tensión arterial en la consulta.¹⁴⁶

Cuando se mide la TA en la consulta, se debe prestar atención a:

- Permitir a los pacientes permanecer sentados durante 3-5 minutos antes de comenzar con las medidas de la TA.
- Tomar al menos dos medidas de TA, en sedestación, separadas 1-2 min, y medidas adicionales si las primeras dos son bastante diferentes. Considerar la TA media si se considera apropiado.
- Tomar medidas de TA repetidas para mejorar la precisión en pacientes con arritmia, como la fibrilación auricular.
- Utilizar un manguito estándar (12-13 cm de ancho y 35 cm de largo), disponiendo de un manguito mayor y otro menor para aquellos brazos más anchos (circunferencia del brazo > 32 cm) o más delgados, respectivamente.
- Situar el puño al nivel del corazón, cualquiera que sea la posición del paciente.
- Cuando se emplee la auscultación, utilizar la fase I y V (desaparición) de los sonidos de Korotkoff para identificar la TA sistólica y diastólica, respectivamente.
- Medir la TA en ambos brazos en la primera visita para detectar posibles diferencias. En este caso, escoger el brazo con el valor de referencia más elevado.
- Medir en la primera visita la TA 1 y 3 minutos después de adoptar la posición de pie en sujetos de edad avanzada, diabéticos, y en otras condiciones en las que la hipotensión ortostática puede ser frecuente o sospecharse.
- Medir, en el caso de la medida convencional de TA, la frecuencia cardiaca mediante la palpación del pulso (al menos 30 s) después de la segunda medida en sedestación.

- ↪ **Presión de perfusión ocular (PPO).** Determinada de forma indirecta, mediante la fórmula: $PPO = 2/3 [TAD + 1/3 (TAS - TAD)] - PIO$ (Tabla 3).

Si se cumplían los criterios fijados, se continuaba el protocolo de estudio en una segunda visita con las siguientes pruebas en el orden indicado:

- ↪ **Retinografía** (*Canon Non-Mydriatic Retinal Camera CR-DGi, Canon Inc., Tokyo, Japan*).
- ↪ **Tomografía de Coherencia Óptica** (*OCT, Spectralis, (Model New), Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany*).
- ↪ **Oftalmoscopia con láser confocal de barrido** (*HRT-III, Heidelberg Retina Tomograph (Model 3), Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany*).
- ↪ **Colorimetría fotográfica** (*Laguna ON_hE, "Optic Nerve Hemoglobin", La Laguna, España*). Análisis de la retinografía previamente obtenida mediante el prototipo desarrollado para este proyecto de investigación y cuyas especificaciones técnicas serán desarrolladas más adelante en este apartado.

4.3. METODOLOGÍA DE LAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

4.3.1. PERIMETRÍA AUTOMATIZADA CONVENCIONAL

Se realizó utilizando un perímetro **Octopus modelo 1-2-3** (*Interzeag AG, Schlieren-Zürich, Switzerland*) con la **estrategia TOP** (Tendency-Oriented Perimetry) y la **mall** **G1**. Para el análisis de los datos perimétricos se empleó el programa estadístico que incorpora el propio perímetro.

Antes de realizar la prueba se explicó detalladamente el objetivo de la misma y las instrucciones para realizarla correctamente, ofreciéndose la posibilidad de detener la exploración para descansar y continuar posteriormente. Se añadió la corrección refractiva subjetiva adecuada para visión lejana. El ojo no explorado fue tapado con un oclisor.

Se aceptaron como criterios de fiabilidad: falsos positivos y/o falsos negativos menores del 25%. En caso de aparecer alguno de los criterios de no fiabilidad la prueba fue desechada y repetida. Para los sujetos con HTO o GPAA, se precisaba haber realizado, al menos, dos perimetrías fiables en un tiempo inferior a un año. La última perimetría fiable realizada fue la incorporada a nuestro estudio. Los pacientes completaron la perimetría antes que cualquier otra prueba estructural.

Los parámetros perimétricos analizados en nuestro estudio fueron:

- Defecto medio
- Sensibilidad media
- Pérdida de varianza

4.3.2. RETINOGRAFÍA

Se realizó mediante un **retinógrafo no midriático** (*Canon Non-Mydriatic Retinal Camera CR-DGi, Canon Inc., Tokyo, Japan*), de acuerdo al protocolo. Las imágenes de la papila del nervio óptico obtenidas fueron posteriormente analizadas mediante el programa Laguna ON_hE.

Para poder ser analizadas y procesadas adecuadamente, las fotografías debían cumplir una serie de requisitos técnicos, siendo el color el más importante de los mismos. El estudio de la Hb a nivel papilar requería la obtención de imágenes con calidad óptima y cuyas características y distribución cromáticas se ajustaran a unos parámetros que fueran lo más parecidos a las condiciones fisiológicas.

Era esperable una cierta alteración de los colores originada por el retinógrafo y sus dispositivos al obtener la fotografía: intensidad de la luz, enfoque, intensidad de “flash”, etc. Por lo tanto, las imágenes de la papila obtenidas con el retinógrafo fueron analizadas previamente mediante el programa **Image Test** que facilitaba al explorador la saturación en diversos colores (rojo, verde, azul) de la imagen estudiada (Fig. 32). Así mismo, disponía de una serie de filtros y procesadores colorimétricos, previamente calibrados, que en último término determinaban si la imagen era adecuada para su posterior procesamiento por el dispositivo de colorimetría fotográfica.

Los parámetros y filtros utilizados en este estudio para validar las imágenes previamente a su análisis colorimétrico fueron:

- Enfoque adecuado.
- Brillo y contraste.
- Intensidad y saturación en los colores rojo, verde y azul: las fotos demasiado saturadas en algún color no superan los límites de calidad necesarios para el análisis mediante

MATERIAL Y MÉTODO

colorimetría fotográfica. Cada uno de los colores primarios se codifica con un byte (8 bits). Así, la intensidad de cada uno de los componentes se mide según una escala que va del 0 al 255 (2^8). En este programa los valores de saturación máxima por colores son:

- máximo valor de rojo permitido = 255
- máximo valor de verde permitido = 181
- máximo valor de azul permitido = 134

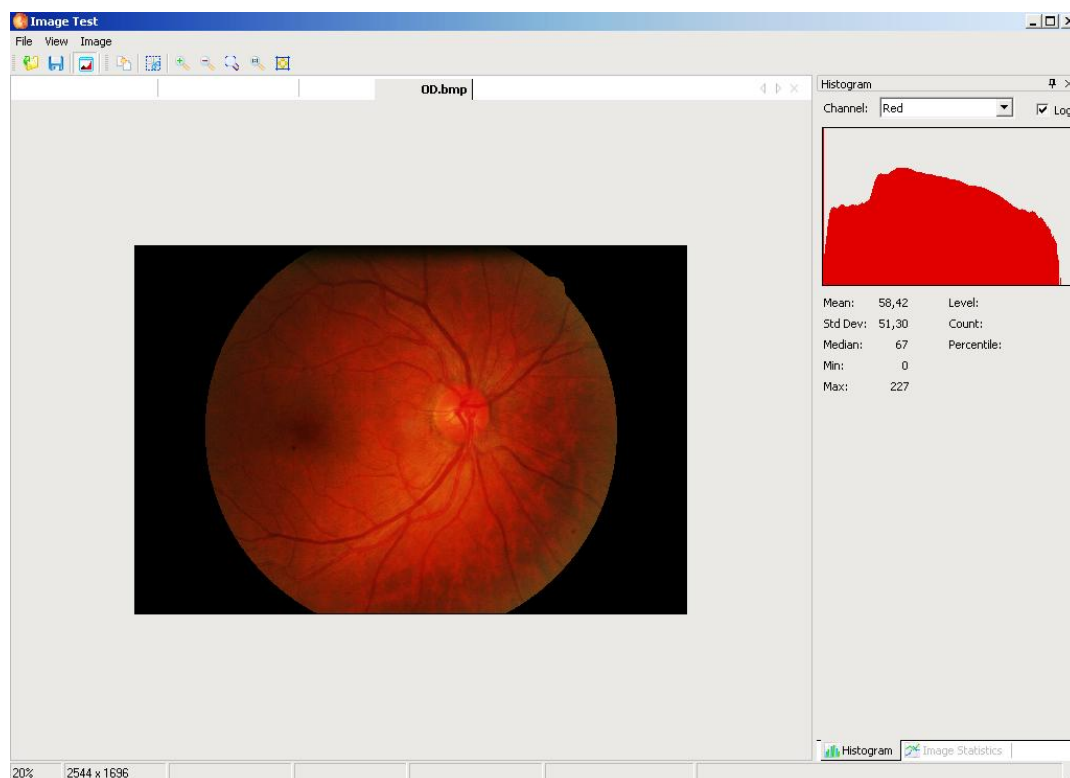


Figura 32. Ejemplo de análisis de una retinografía, llevado a cabo mediante el programa Image Test. A la derecha se observa el histograma con la saturación en color rojo de la fotografía.

Para poder analizar las retinografías, se necesitaba un requisito en cuanto a color: que la imagen no se hallara saturada en color rojo. Si se daba esta circunstancia, el dispositivo emitía un mensaje indicando la imposibilidad de procesar la imagen. Para aumentar la fiabilidad en el análisis de la Hb y evitar confusiones con el efecto provocado por la dispersión de luz del cristalino, era recomendable que la imagen

dispusiera de cierto componente de color azul, sin llegar a la máxima saturación. No obstante, el dispositivo no emitía ningún mensaje en caso de ausencia completa de azul y llevaba a cabo el análisis de las imágenes, con las limitaciones ya comentadas. Con estas premisas, las imágenes ideales para el estudio de la Hb con Laguna ON_hE eran aquellas con la luminosidad suficiente para aportar una buena visualización y un buen enfoque de la papila del nervio óptico y sus vasos sin llegar a tener tanta luz como para saturarse en rojo ni ser tan oscura como para carecer de azul.

Se excluyeron todas las imágenes que no pasaron el control de calidad de este programa o bien aquellas imágenes de mala calidad por opacidad de medios o un enfoque inadecuado.

4.3.3. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (SPECTRALIS SD-OCT)

La evaluación de los espesores de la CFNR con OCT se realizó mediante la versión comercial **Spectralis SD-OCT** (*OCT, Spectralis, (Model New), Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany*) que permite obtener imágenes tomográficas de la CFNR y de la papila. Se obtuvieron y analizaron las tomografías de la CFNR peripapilar.

Tras la colocación del paciente, se seleccionaba el método de fijación interna (ya que la agudeza visual de todos los sujetos incluidos en el estudio lo permitía) en el que el sujeto debía mirar a un punto luminoso verde situado en el interior de la lente ocular del instrumento. La posición del objetivo de fijación interna en la pantalla era controlada en todo momento durante la adquisición de la tomografía.

Se utilizó el protocolo de adquisición de espesor de la CFNR del dispositivo, específico para la evaluación de la CFNR: se empleó un patrón de barrido circular realizando hasta 100 barridos alrededor del disco óptico.

Los protocolos de análisis incorporados en el Spectralis SD-OCT establecen, calculan y analizan múltiples parámetros morfométricos estructurales del nervio óptico y grosores de la CFNR a partir de las tomografías realizadas. Los protocolos de análisis empleados en este estudio eran específicos de los protocolos de adquisición de tomografías utilizados.

Spectralis ofrece una representación gráfica del espesor de la CFNR distribuido en 6 sectores, a saber: temporal, temporal/inferior, nasal/inferior, nasal, nasal/superior y temporal/superior (Fig. 17). Para facilitar el análisis de correlación sectorial con Laguna ONhE, en este estudio no se siguió la distribución sectorial propuesta por Spectralis y se crearon 8 nuevos sectores de distribución de la CFNR, siguiendo la misma distribución que los sectores propuestos por Laguna ONhE para dividir el disco óptico. Esto fue posible gracias a la amplia y detallada información de escaneo de la CFNR que facilita Spectralis, que ofrece el espesor de la CFNR a lo largo de 768 puntos diferentes. El scan del programa de glaucoma de Spectralis gira en sentido antihorario comenzando en temporal (Temporal – Superior – Nasal – Inferior – Temporal), siendo por consiguiente el punto de corte número 1 el situado a 180º, en el punto más temporal. Por lo tanto, el orden de los puntos de medida puede conocerse siguiendo estas pautas. Se simplificaron los 768 datos que cubren los 360º de la CFNR peripapilar en estos 8 nuevos sectores, hallando la media de espesor de la CFNR de los 768 sectores tomados en grupos de 96 cortes. De esta forma, cada uno de los 8 nuevos

sectores de CFNR tenía una extensión de 45º y englobaba 96 puntos de barrido de OCT.

La distribución de los nuevos sectores de OCT (a los cuales hará referencia la presente Tesis Doctoral de aquí en adelante) es la siguiente, considerando 0º en nasal y 90º en superior y el punto de corte de OCT número 1 a 180º (en el punto más temporal), y siguiendo el sentido contrario a las agujas del reloj (Fig. 33):

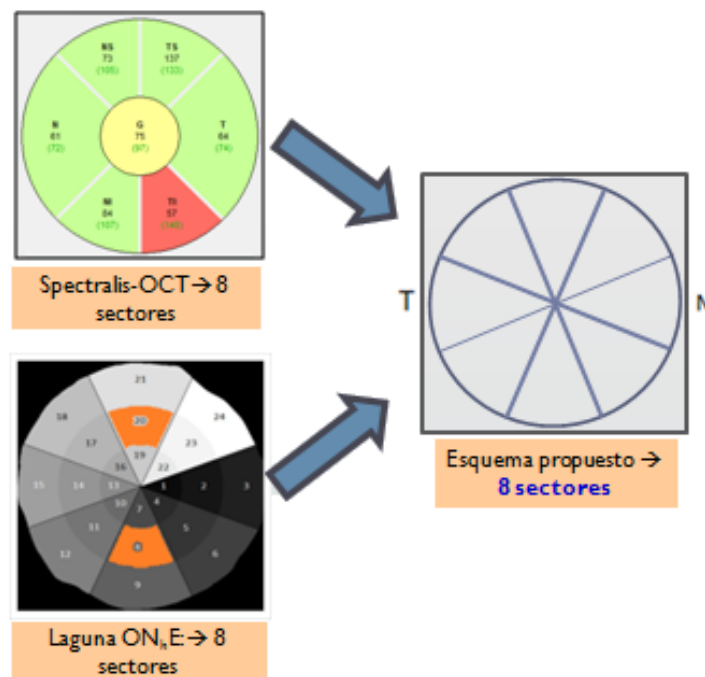


Figura 33. Distribución de los nuevos sectores propuestos de espesor de CFNR de OCT.

- Sector temporal/superior: desde el punto de escaneado 49 hasta el punto de escaneado 144 (de 157,5º a 112,5º).
- Sector superior: desde el punto 145 hasta el punto 240 (de 67,5º a 112,5º).
- Sector nasal/superior: desde el punto 241 hasta el punto 336 (de 67,5º a 22,5º).
- Sector nasal: desde el punto 337 hasta el punto 432 (de 22,5º a 337,5º, pasando por 0º).
- Sector nasal/inferior: desde el punto 433 hasta el punto 528 (de 337,5º a 292,5º).

MATERIAL Y MÉTODO

- Sector inferior: desde el punto 529 hasta el punto 624 (de 292,5º a 247,5º).
- Sector temporal/inferior: desde el punto 625 hasta el punto 720 (de 247,5º a 202,5º).
- Sector temporal: desde el punto 721 hasta el punto 48 (de 202,5º a 157,5º, pasando por el punto 1 de escaneado y por 180º).

Los parámetros cuantitativos de análisis del espesor de la CFNR utilizados en nuestro estudio fueron:

- **Espesor medio global de la CFNR**
- **Espesor de la CFNR en cada uno de los 8 nuevos sectores definidos**

4.3.4. TOMOGRAFÍA DE LÁSER CONFOCAL DE BARRIDO (HRT-III)

La evaluación de la papila del nervio óptico se llevó a cabo mediante la versión comercial del tomógrafo de láser barrido **Heidelberg HRT-III** (*HRT-III, Heidelberg Retina Tomograph (Model 3), Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany*).

Tras la colocación del paciente, se seleccionó el método de adquisición (papila del nervio óptico). Una vez realizado esto se ajustó la cámara en cada paciente según la refracción individual de cada ojo examinado. Mediante un método de fijación interna en el que debe mirar a un punto luminoso verde situado en el interior de la lente ocular del instrumento, se consiguió centrar la imagen de la papila del nervio óptico previa adquisición de las imágenes. En este momento si el ajuste era adecuado se presionaba el botón de adquisición de imágenes que se sitúa en la parte trasera de la cámara.

Al presionar el botón de adquisición de imágenes la cámara capturaba tres imágenes tridimensionales. El control de calidad automático disponible en el programa evaluaba la calidad de las imágenes durante su captura. Si cualquiera de las tres series de imágenes no podía ser utilizada por cualquier motivo, automáticamente se adquirirían más imágenes. Una vez que se obtenían las imágenes, el examinador dibujaba y delimitaba el contorno papilar y tras esto el propio instrumento realizaba un análisis automático de los parámetros estereométricos. En todos los casos, el contorno papilar era fijado por el mismo explorador, para evitar la posible variabilidad entre exploradores.

Los parámetros cuantitativos del análisis de la papila del nervio óptico utilizados en nuestro estudio fueron:

- **Área del disco óptico global**
- **Área del anillo neuroretiniano global**
- **Volumen del anillo neuroretiniano global**

Los parámetros relacionales del análisis de la papila del nervio óptico utilizados en nuestro estudio fueron:

- **Relación entre el área de anillo neuroretiniano y el área de papila global**
- **Relación entre el área de excavación papilar y el área de papila global**
- **Relación entre la excavación papilar y el disco óptico en el eje vertical global**

Se utilizó también el parámetro "**Glaucoma Probability Score**" (GPS) global

4.3.5. ANÁLISIS COLORIMÉTRICO PAPILAR

Los fundamentos del análisis colorimétrico de la papila óptica y su relevancia fueron expuestos en el apartado de [ESTUDIO DE LA PERFUSIÓN PAPILAR Y RETINIANA](#).

4.3.5.1. Especificaciones Técnicas de Laguna ON_hE

Una vez que el programa **Laguna ON_hE** (*La Laguna, España*) (Fig. 34) abre la imagen del fondo de ojo, localiza de forma automática la papila y muestra una imagen ampliada de la misma, indicando así mismo si se trata de un ojo derecho o izquierdo. A continuación, se lleva a cabo por parte del explorador la delimitación de los bordes de la papila. El aparato permite establecer los ejes vertical y horizontal de la papila, su orientación y su tamaño permitiendo un ajuste muy preciso de la delimitación papilar (Fig. 35).



Figura 34. Portada de inicio del software Laguna ON_hE en su versión 1.0.

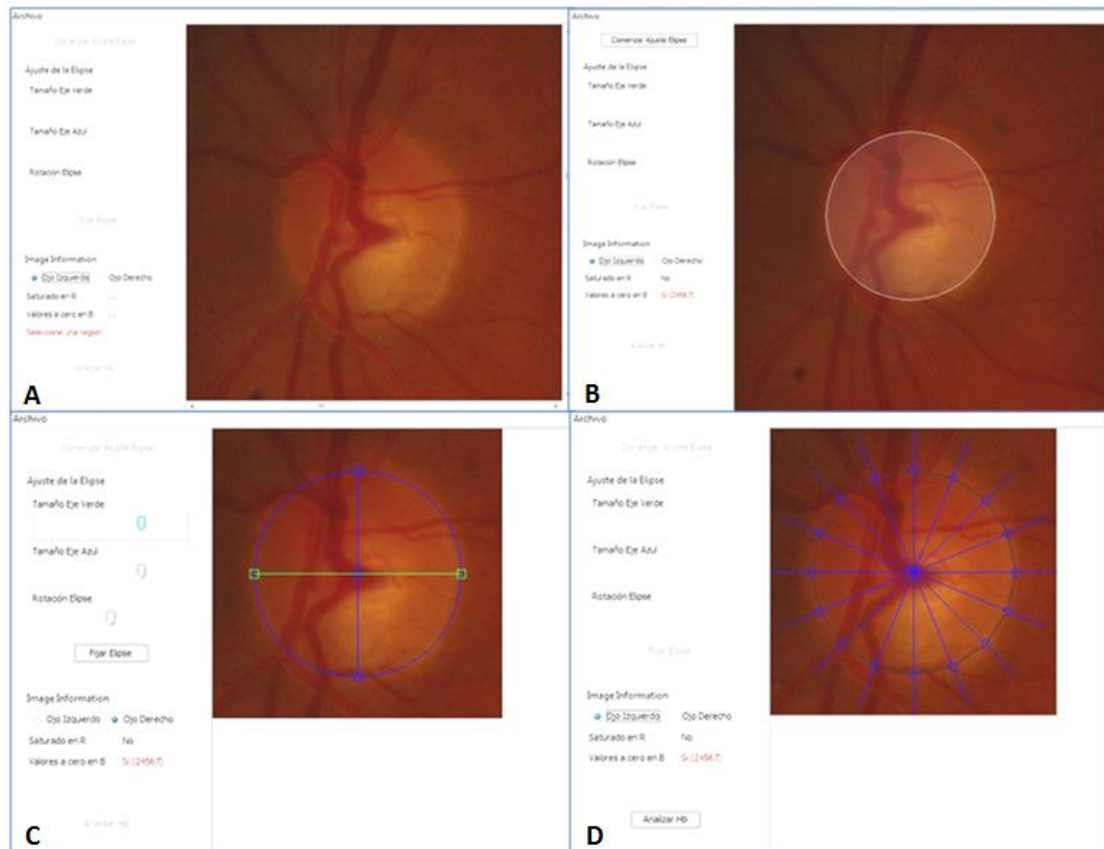


Figura 35. Imágenes de capturas del programa Laguna ON_hE en sus distintas fases de análisis. **(A)** Localización automática de la papila. **(B)** Delimitación semiautomática de la papila. **(C)** Ajuste de la elipse. **(D)** Ajuste fino de la elipse; selección del lado.

Cuando se acepta la delimitación como válida, el programa genera automáticamente los resultados derivados del análisis de la Hb papilar en sus diversas presentaciones (Figs. 36-42). La cantidad de Hb es evaluada con un programa de análisis de imagen provisto de la herramienta Matlab de procesamiento de imágenes (*The Math Works Inc, Natick, Massachusetts, USA*) y lenguajes de programación Java (*Oracle Corporation, Redwood Shores, CA, USA*).

- Representación de la papila en imagen de **pseudocolor** (Figs. 31 y 36). Se establece un código de colores en función del porcentaje de Hb que exista en cada zona de la papila en relación con el valor de referencia establecido (vasos centrales de la retina). Los colores más fríos indican baja cantidad de Hb (desde

el azul más oscuro hasta el azul más claro y el verde), el amarillo representa un valor intermedio, y los colores cálidos como el naranja y el rojo hasta llegar al marrón indican mayor cantidad de Hb sucesivamente.

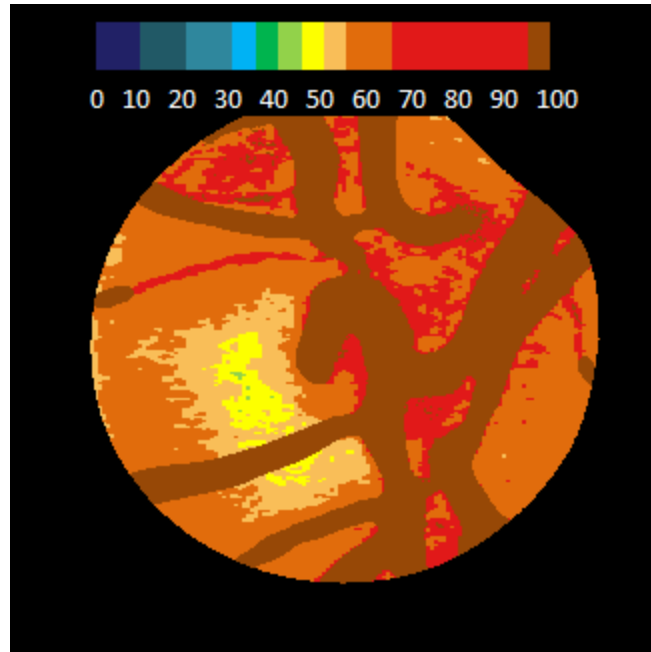


Figura 36. Representación de la papila de un ojo derecho en imagen de pseudocolor del programa Laguna ON_hE con la escala de colores en la parte superior. En este caso, el predominio de colores cálidos indica una elevada cantidad de Hb en esta pila. Se aprecian colores más fríos en el área correspondiente a la excavación papilar central.

➡ **Cantidad de Hb media total y por sectores.** Se divide la papila en 24 sectores asimétricos entre sí dispuestos tal y como muestra la figura 37. Los 24 sectores se encuentran agrupados en grupos de 3 (cada uno de ellos del mismo espesor), formando sectores radiales de 45°. Los 24 sectores se numeran desde el centro hacia la periferia dentro de cada uno de los sectores de mayor tamaño, comenzando por el grupo de sectores del lado nasal. En la figura 37 se puede apreciar cómo finalmente los sectores quedan así mismo distribuidos a modo de tres anillos concéntricos: interno, intermedio y externo.

La distribución de los grupos de sectores es la siguiente, considerando 0º en nasal y 90º en superior y siguiendo el sentido de las agujas del reloj (entre paréntesis, los pequeños sectores que agrupados forman un sector completo) (Fig. 37):

- Sector nasal (1, 2 y 3): desde 22,5º a 337,5º pasando por 0º.
- Sector nasal/inferior (4, 5 y 6): desde 337,5º a 292,5º.
- Sector inferior (7, 8 y 9): desde 292,5º a 247,5º.
- Sector temporal/inferior (10, 11 y 12): desde 247,5º a 202,5º.
- Sector temporal (13, 14 y 15): desde 202,5º a 157,5º.
- Sector temporal/superior (16, 17 y 18): desde 157,5º a 112,5º.
- Sector superior (19, 20 y 21): desde 112,5º a 67,5º.
- Sector nasal/superior (22, 23 y 24): desde 67,5º a 22,5º.

Así mismo, a partir de agrupaciones de los 24 sectores individuales, fue posible establecer tres sectores papilares concéntricos adicionales, cada uno de ellos formado por 8 sectores pequeños individuales (Fig. 37):

- Anillo papilar externo: media de la cantidad de Hb en los sectores 3, 6, 9, 12, 15, 18 y 21.
- Anillo papilar intermedio: media de la cantidad de Hb en los sectores 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20 y 23.
- Anillo papilar interno: media de la cantidad de Hb en los sectores 1, 4, 7, 10, 13, 16 y 19.

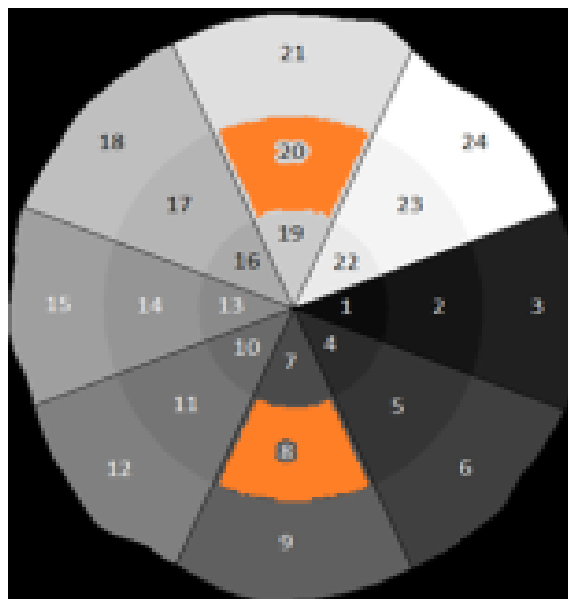


Figura 37. Distribución de la papila óptica por sectores de análisis de Hb del programa Laguna ON_E. Los sectores 1, 2 y 3 se ubican en la región nasal. Los sectores 8 y 20 (intermedios verticales) aparecen marcados en color naranja. Se distinguen los 24 sectores pequeños individuales, los 8 sectores agrupados radiales (grupos de 3 sectores individuales) y los tres anillos concéntricos desde el centro a la periferia papilar (agrupación de 8 sectores individuales).

🔗 **Tabla de percentiles.** El dispositivo calcula la Hb media total de la papila y de cada uno de los 24 sectores por separado y los representa en una tabla de percentiles (Fig. 38), situándolo en el percentil que corresponda. Los valores se expresan por tanto como porcentajes. Los sectores verticales son los que muestran mayor diferencia en la cantidad de Hb entre los sujetos normales y los sujetos con glaucoma, especialmente los sectores 8 y 20, uno inferior y superior respectivamente. Específicamente, la media de Hb en los píxeles de estos dos sectores presenta un área bajo la curva (AUC) ROC de 0,89, con un 95% de especificidad y un 66% de sensibilidad ($p < 10^{-28}$, entre glaucomas y controles).³⁰⁷

Los sectores 8 y 20 son los que han demostrado una mayor capacidad para discriminar el glaucoma,³⁰⁷ por lo que aparecen destacados en la figura 37, y

también se representa en la tabla de percentiles la Hb media de estos dos sectores agrupados (Fig. 38), obtenida mediante la media aritmética del valor de la cantidad de Hb de ambos sectores. Por su relevancia y protagonismo, se decidió incluir este parámetro dentro de las variables a estudiar en esta Tesis.

Hb Media						
	0 - 1%	1 - 5%	5 - 35%	35 - 65%	65 - 95%	95 - 100%
Total						
Sector 8 & 20						
Sector 1						
Sector 2						
Sector 3						
Sector 4						
Sector 5						
Sector 6						
Sector 7						
Sector 8						
Sector 9						
Sector 10						
Sector 11						
Sector 12						
Sector 13						
Sector 14						
Sector 15						
Sector 16						
Sector 17						
Sector 18						
Sector 19						
Sector 20						
Sector 21						
Sector 22						
Sector 23						
Sector 24						

Figura 38. Tabla de percentiles de Hb en Laguna ON₁E. La Hb media total de la papila, de cada uno de los 24 sectores por separado y de los sectores 8 y 20 (marcada en color naranja) se representa en el intervalo que corresponda en función del valor obtenido.

➡ **Gráfica de percentiles** (Fig. 39). Los percentiles numéricos previamente mencionados se representan en una gráfica en la que se observan los sectores

de la papila coloreados en función de un código de colores para cada percentil (azul entre 0% y 1%, verde entre 1% y 5%, amarillo entre 5% y 35%, naranja entre 35% y 65%, rojo entre 65% y 95% y granate entre 95% y 100%).

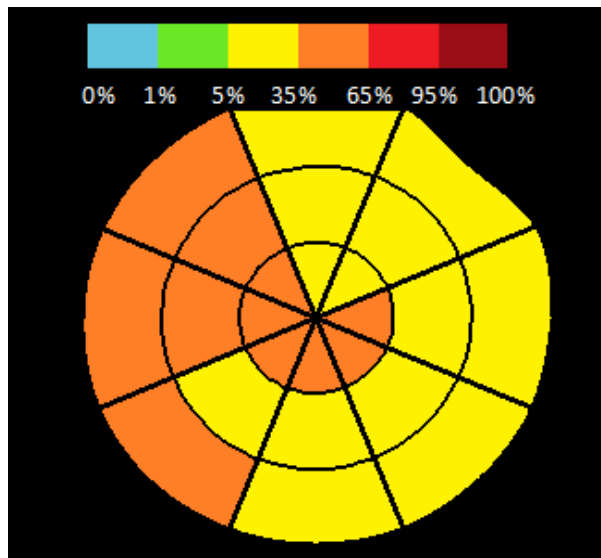


Figura 39. Gráfico de percentiles de los sectores papilares en el programa Laguna ON_hE con la escala de colores en la parte superior.

↪ **Representación lineal** de los percentiles desplegados y dispuestos de forma consecutiva por sectores (Figura 40). Una línea negra señala el caso analizado. Utiliza el mismo código de colores que la gráfica circular de percentiles.

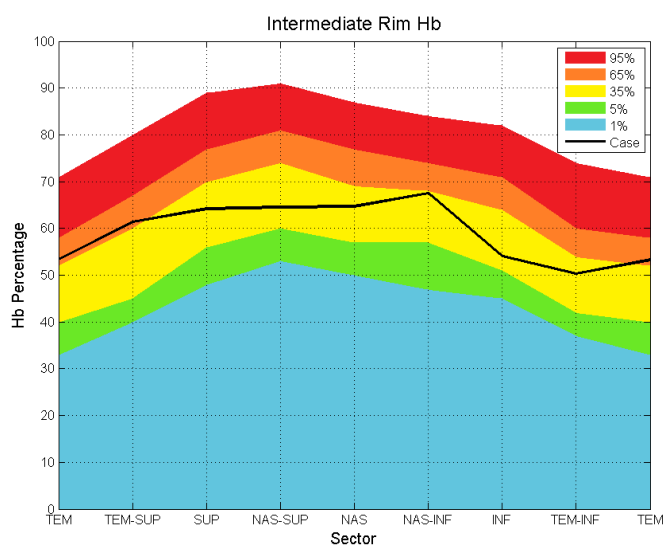


Figura 40. Representación lineal de la Hb por percentiles del programa Laguna ON_hE con la escala de colores en la parte superior derecha.

- ↪ **Pendiente de concentraciones de Hb en el meridiano vertical** (Fig. 41). Se calcula la Hb media de varios sectores verticales agrupados por su localización central, intermedia o periférica para ver su distribución desde el centro hasta la periferia (gradiente de concentraciones). Generalmente la Hb disminuye desde la periferia hacia el centro. La pendiente resultante ha demostrado estar correlacionada con el cociente vertical excavación/papila medido con OCT.³⁰⁷

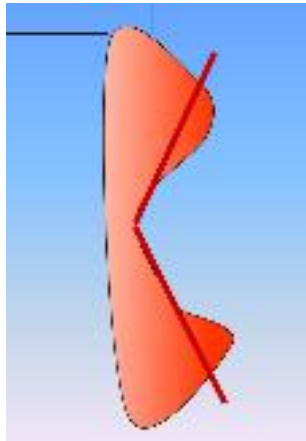


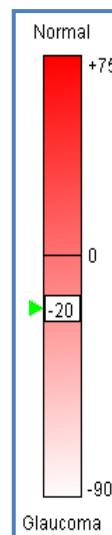
Figura 41. Representación gráfica de la pendiente de concentraciones de Hb en el meridiano vertical, según el programa Laguna ON_hE.

- ↪ **Función Discriminante de Glaucoma** (“Glaucoma Discriminant Function”, **GDF**).

Es el parámetro global más importante de este dispositivo y se obtiene a partir de la combinación matemática de dos variables ya presentadas: la Hb media en los sectores 8 y 20 y la pendiente de concentraciones de Hb en el meridiano vertical. Esta variable está definida por un número entero comprendido entre valores de +75 y -90. Representa un valor de probabilidad de que esa papila se encuentre dentro de la normalidad (valores positivos) o bien sea compatible con glaucoma (valores negativos o iguales a cero), en función del análisis de Hb. La relación, por tanto, es directa, de modo que cuanto más se aleje el valor de GDF de 0, en cualquiera de los dos sentidos, mayor será la probabilidad de pertenencia a uno u otro grupo diagnóstico. Para cada caso analizado el

programa aporta una representación gráfica (Fig. 42) de la situación de GDF en el espectro entre normalidad y glaucoma.

Figura 42. Representación gráfica ofrecida por el programa Laguna ON_hE de la GDF de un paciente con glaucoma (GDF de -20).



↪ **Cociente Copa/Disco estimado** (coc. C/D est.). Se establecen como normales cifras menores de 0,64.³¹⁰

El dispositivo permite exportar de forma directa toda esta información tanto numérica como gráfica al programa Microsoft Excel (*Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA*), para su análisis y procesamiento.

Los parámetros cuantitativos del análisis de la cantidad de Hb papilar utilizados en nuestro estudio fueron:

- **Función Discriminante de Glaucoma (GDF)**
- **Cantidad de Hb media de los sectores verticales 8 y 20**
- **Cantidad de Hb total**
- **Cantidad de Hb en los 24 sectores individuales**
- **Cantidad de Hb en los 8 sectores agrupados (sectores radiales)**
- **Cantidad de Hb en los 3 anillos concéntricos**

El parámetro relacional del análisis de la cantidad de Hb papilar utilizados en nuestro estudio fue:

- **Cociente estimado entre la excavación papilar y el disco óptico**

4.4. CREACIÓN DE LA BASE DE DATOS

Se creó una base de datos con Microsoft Excel 2007 (*Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA*) y posteriormente la información se importó al programa estadístico SPSS versión 15.0 (*SPSS Inc., Chicago, IL, USA*).

Para cada uno de los ojos a estudio se recogieron las siguientes variables, distribuidas en varios bloques:

- Primer bloque: datos demográficos y resultados de la exploración oftalmológica
- Segundo bloque: resultados de la perimetría automatizada convencional
- Tercer bloque: resultados de las pruebas estructurales (exploración de la CFNR con OCT y de la papila con HRT)
- Cuarto bloque: resultados de la colorimetría fotográfica con Laguna ON_hE

BLOQUE 1: datos demográficos, historia clínica y exploración oftalmológica

- Apellidos, nombre, sexo, fecha de nacimiento, ojo derecho u ojo izquierdo y número de historia clínica
- Diagnóstico
- Fecha de la visita
- Cirugías oftalmológicas previas: cataratas, glaucoma, etc.
- Enfermedades sistémicas: hipertensión arterial, hipotensión arterial, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, EPOC, etc.
- Antecedentes familiares de glaucoma
- Equivalente esférico (D)
- Tratamiento tópico utilizado: nombre y número de colirios
- PIO basal (mmHg)
- Paquimetría (μm)
- Cociente E/P

BLOQUE 2: datos de la perimetría automatizada convencional e índices perimétricos

- Fecha de exploración
- Valor de DM (dB y asb)
- Valor de SM (dB)
- Valor de LV (dB)
- DM en cada uno de los sectores obtenidos mediante el análisis factorial (dB y asb)

BLOQUE 3: parámetros de la CFNR con OCT y de la papila con HRT

Parámetros de Spectralis SD-OCT:

- Espesor medio de la CFNR global (μm)
- Espesor de la CFNR en los 768 puntos de análisis
- Espesor de la CFNR en cada uno de los 8 sectores determinados (μm): temporal, temporal/superior, superior, nasal/superior, nasal, nasal/inferior, inferior, temporal/inferior

Parámetros de HRT-III:

- Área del disco óptico global (mm^2)
- Área del anillo neuroretiniano global (mm^2)
- Volumen del anillo neuroretiniano global (mm^3)
- Relación entre el área de anillo neuroretiniano y el área de papila global
- Relación entre el área de excavación papilar y el área de papila global
- Relación entre la excavación papilar y el disco óptico en el eje vertical global
- Glaucoma Probability Score (GPS) global

BLOQUE 4: parámetros de la colorimetría fotográfica

- GDF
- Cociente C/D estimado
- Cantidad de Hb media de los sectores 8 y 20 (Hb 8 y 20) (%)
- Cantidad de Hb global (%)

MATERIAL Y MÉTODO

- Cantidad de Hb en cada uno de los 24 sectores individuales (%)
- Cantidad de Hb en los 8 sectores agrupados (sectores radiales), cada uno de ellos formado por tres sectores individuales (%)
- Cantidad de Hb en los 3 anillos concéntricos (%)

4.5. ESTADÍSTICA

El análisis se realizó utilizando el software del programa estadístico SPSS para Windows (versión 15.0).

4.5.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Para describir las características de los sujetos incluidos en el estudio, así como los parámetros obtenidos en las diferentes pruebas, se utilizaron la media (M), la desviación estándar (DE) y el rango.

4.5.2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA

Se consideraron media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil en caso de asimetría. Nos inclinamos por media, dado que el valor de la media y la mediana eran similares.

Se analizó el comportamiento de las variables cuantitativas por cada uno de los grupos de diagnóstico categorizadas mediante el test de la t de Student (en comparaciones de una variable con dos categorías) y/o el análisis de la varianza (ANOVA). Se corrigió el nivel de significación con el test de Bonferroni. En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error α menor a 0,05.

En los resultados de la perimetría, las sensibilidades umbral de cada punto del campo visual se representaron tanto en dB (escala logarítmica) como en apostilbios (escala lineal). Esta operación (obtención del logaritmo inverso de los valores umbral divididos por 10) se realizó de forma previa a hallar la media de los datos dentro de

cada región del campo visual. Para facilitar el análisis estadístico y homogeneizar los datos obtenidos a partir de las perimetrías todos los datos de éstas fueron convertidos a datos de ojos derechos.

Análisis factorial

Se realizó un análisis factorial para obtener grupos de puntos umbral del campo visual relacionados entre sí. El análisis factorial es usado en la reducción de datos y clasificación en un pequeño número de “factores” (sectores o regiones) capaces de explicar la mayoría de varianzas observadas en un grupo mucho mayor de variables. Este análisis se puede utilizar para seleccionar un pequeño número de variables dentro de un gran grupo de ellas, basándose en cuál de estas variables tienen la correlación mayor con los factores componentes principales de la muestra. Las variables deben ser cuantitativas, los datos deben seguir una distribución normal bivariada para cada par de variables, y las observaciones deben ser independientes.

El método de extracción para el análisis factorial utilizado en este estudio fue el denominado “componentes principales”, por el cual se asume que es posible explicar el 100% de la varianza de los datos. Se busca una combinación lineal de variables de la cual se pueda explicar la máxima varianza de dichas variables. Luego se traslada esta varianza y se busca una segunda combinación lineal que explique la máxima proporción de varianza restante y así sucesivamente. La adecuación del muestreo para el análisis factorial se llevó a cabo mediante el estadístico de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO), que predice si los datos se relacionan adecuadamente con el factor. Para

continuar con el proceso de análisis factorial, es recomendable que el KMO sea superior a 0,60.

El análisis factorial realizado en la presente tesis examinó los valores absolutos de los puntos umbral medidos en apostilbios (sin incluir el punto central), tanto para el hemisferio superior como para el hemisferio inferior. La malla G1 de la perimetría OCTOPUS TOP consta de 59 puntos. El hemisferio superior está formado por los puntos 1-29 y el inferior por los puntos 30-58; se obvió el punto número 59, que se encuentra situado a nivel central y no resulta discriminante en el análisis factorial a la hora de agrupar los puntos y determinar nuevos sectores (Fig. 43). Se fijó el máximo número de factores como 6 y la mínima varianza total como 80%.

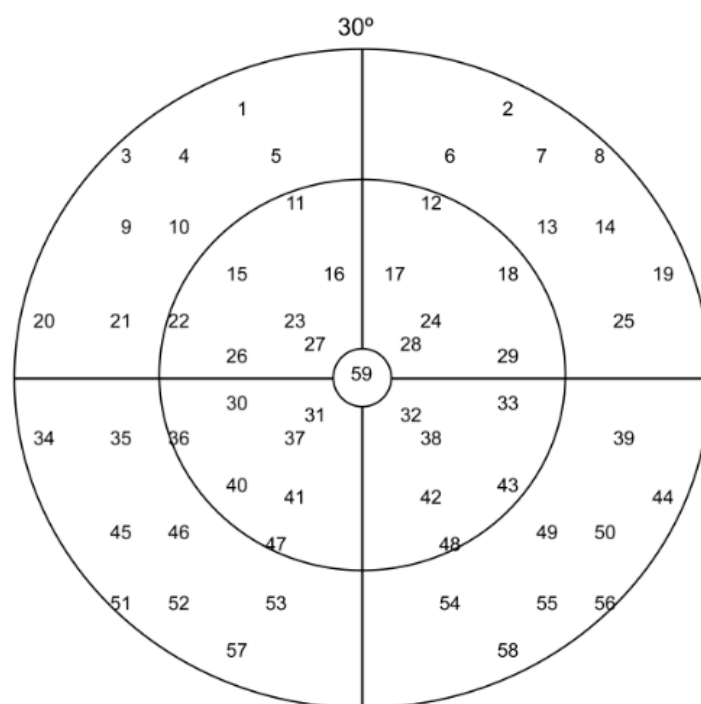


Figura 43. Esquema de la malla G1 de la perimetría OCTOPUS con la numeración de los puntos del campo visual (ojo derecho).

Correlaciones

En el análisis de correlaciones se calculó el coeficiente de correlación Rho de Spearman entre las variables a estudio. Al subdividir por grupos de diagnóstico, las distribuciones podrían estar influenciadas por el tamaño muestral de cada grupo (cada subgrupo tenía $n=30$). El coeficiente de correlación de Spearman se ve menos influenciado por la distribución de las variables, por lo que su utilización consigue una penalización que deriva en un abordaje más conservador del estudio estadístico.

CORRELACIONES GLOBALES (Fig. 44):

- a) Correlación entre los **parámetros globales** seleccionados obtenidos con los **dispositivos diagnósticos** estudiados: campimetría OCTOPUS (DM, SM, LV), Laguna ON_hE (GDF, cociente C/D estimado, Hb 8 y 20, Hb total), OCT Spectralis (espesor medio de CFNR) y HRT-III (área de disco, área del ANR, cociente áreas E/P, cociente áreas ANR/P, volumen del ANR, E/P vertical, GPS), en la muestra total y en GPAA.
- b) Correlación entre el parámetro **GDF** de Laguna ON_hE y los parámetros **globales** de los demás **dispositivos diagnósticos** estudiados: campimetría OCTOPUS (DM, SM, LV), OCT Spectralis (espesor medio de CFNR) y HRT-III (área de disco, área del ANR, cociente áreas E/P, cociente áreas ANR/P, volumen del ANR, E/P vertical, GPS), en la muestra global, en el grupo de GPAA y también según el **estadio de la enfermedad** (incipiente, moderado y avanzado).
- c) Correlación entre **PIO** y los parámetros **globales** seleccionados obtenidos con los dispositivos diagnósticos estudiados: campimetría OCTOPUS (DM, SM, LV), Laguna ON_hE (GDF, cociente C/D estimado, Hb 8 y 20, Hb total), OCT Spectralis (espesor medio de CFNR) y HRT-III (área de disco, área del ANR, cociente áreas E/P, cociente áreas ANR/P, volumen del ANR, E/P vertical, GPS), en la muestra total y en GPAA.

- d) Correlación entre **PPO** y los parámetros **globales** seleccionados obtenidos con los dispositivos diagnósticos estudiados: campimetría OCTOPUS (DM, SM, LV), Laguna ON_hE (GDF, cociente C/D estimado, Hb 8 y 20, Hb total), OCT Spectralis (espesor medio de CFNR) y HRT-III (área de disco, área del ANR, cociente áreas E/P, cociente áreas ANR/P, volumen del ANR, E/P vertical, GPS), en la muestra total y en GPAA.

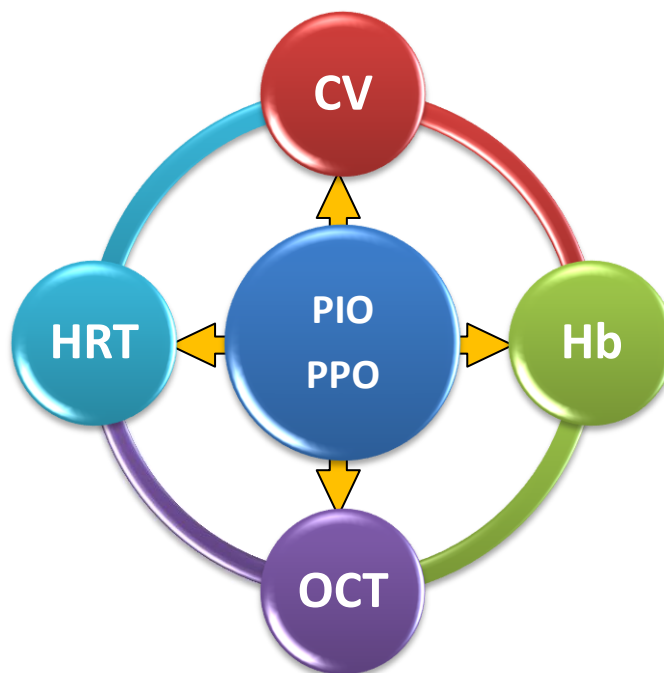


Figura 44. Esquema de las correlaciones globales entre dispositivos. Se estudió la correlación de los parámetros globales de todos los métodos diagnósticos entre sí, así como la correlación de dichos parámetros con la PIO y la PPO.
CV: campo visual, perimetría. Hb: hemoglobina, colorimetría.

CORRELACIONES SECTORIALES (Fig. 45):

- a) Correlación entre la media de valores de intensidad luminosa del estímulo, en escala lineal (asb), de cada **región** del hemicampo visual **inferior**, sin contabilizar el punto central, con la cantidad media de Hb de cada uno de los **sectores superiores** obtenidos con **Laguna ON_hE**, en la muestra global, en el grupo de GPAA y también según el estadio de la enfermedad (incipiente, moderado y avanzado).

- b) Correlación entre la media de valores de intensidad luminosa del estímulo, en escala lineal (asb), de cada **región** del hemicampo visual **superior**, sin contabilizar el punto central, con la cantidad media de Hb de cada uno de los **sectores inferiores** obtenidos con **Laguna ON_hE**, en la muestra global, en el grupo de GPPA y también según el estadio de la enfermedad (incipiente, moderado y avanzado).
- c) Correlación entre la cantidad media de Hb de cada uno de los **sectores** obtenidos con **Laguna ON_hE** con el espesor de **CFNR** de los **nuevos sectores** obtenidos con Spectralis SD-OCT, en la muestra global, en el grupo de GPPA y también según el estadio de la enfermedad (incipiente, moderado y avanzado).

Siguiendo la metodología de estudios similares previos,^{311, 312} en lo referente a las correlaciones sectoriales entre colorimetría y perimetría, no se estudió la asociación entre los sectores de los hemicampos homónimos (inferiores de CV con inferiores de HB y superiores de CV con superiores de Hb, respectivamente). La explicación es una cuestión de correspondencia anatómica, ya que, debido al trayecto que siguen las fibras de la CFNR, los defectos campimétricos glaucomatosos siempre corresponden a un daño estructural del hemicampo opuesto.

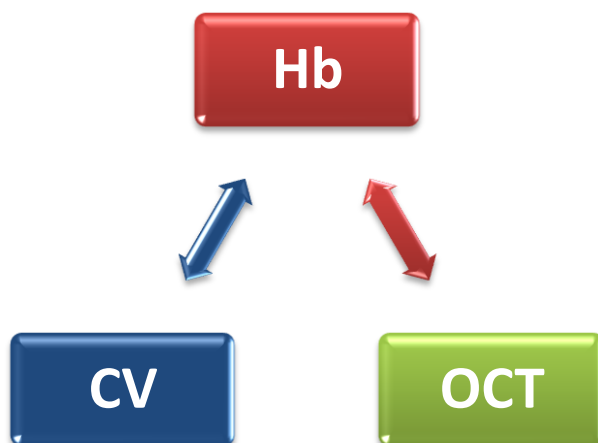


Figura 45. Esquema de las correlaciones sectoriales entre los dispositivos de los que se obtuvieron parámetros parciales. Se determinaron las correlaciones entre los sectores de la colorimetría (Hb) y los sectores del campo visual (CV) y de OCT.

Para estudiar la relación entre la PPO y los parámetros del campo visual, OCT y colorimetría se elaboraron rectas de regresión, calculando el coeficiente de determinación R^2 , mediante el programa Microsoft Excel 2007 (*Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA*), en la muestra global y/o en GPAA según procediera. El coeficiente R^2 explica el porcentaje de la variabilidad de una determinada variable que explica la variabilidad de otra variable dada. La misma estrategia se utilizó para determinar la variación de PIO, TA, DM y cantidad de Hb con la edad en sujetos normales.

Se obtuvieron diferentes rectas de regresión mediante la comparación de:

- a) PPO - DM
- b) PPO - Espesor CFNR
- c) PPO - GDF
- d) PPO - Hb total
- e) DM - GDF
- f) DM - Hb total
- g) DM - Hb 8y20
- h) Edad - PIO
- i) Edad - TAD
- j) Edad - TAM
- k) Edad - DM
- l) Edad - Hb total
- m) Edad - Hb anillo externo

Capacidad diagnóstica

Para determinar la capacidad de los diversos dispositivos utilizados para diagnosticar glaucoma se estimaron las curvas de rendimiento diagnóstico (ROC: “Receiver operating characteristics”, Característica Operativa del Receptor), para controles, HTO y glaucomas. Se calcularon los índices de validez: sensibilidad (S) y especificidad (E) y en todos los casos se calculó el intervalo de confianza al 95%.

La curva ROC tiene una compensación entre sensibilidad y 1-especificidad (tasa de falsos positivos). Un área bajo la curva (AUC, “Area Under the Curve”) ROC de 1,0 representa una discriminación perfecta, mientras que un AUC de 0,5 representa una discriminación de oportunidad. Las curvas ROC se utilizaron para determinar la utilidad de cada parámetro en la diferenciación entre ojos sanos, HTO y glaucomatosos. Se calcularon los puntos discriminativos óptimos para la máxima sensibilidad con un 95% de especificidad, y para sensibilidad y especificidad máximas u óptimas. En este segundo caso, el punto de corte que determina la sensibilidad y especificidad más altas fue determinado mediante el índice de Youden, calculado según la fórmula (sensibilidad + especificidad - 1).³¹³ Gráficamente, éste corresponde al punto de la curva ROC más cercano al ángulo superior-izquierdo del gráfico (punto 0,1), es decir, más cercano al punto del gráfico cuya sensibilidad = 100% y especificidad = 100%.

Se realizó una comparación estadística de las AUC según el método descrito por Hanley y McNeil,³¹⁴ para determinar si existían diferencias significativas entre ellas.

5. RESULTADOS

5.1. CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LA POBLACIÓN

La muestra total estudiada incluyó un total de 150 ojos, de 150 sujetos. Todos ellos eran sujetos caucásicos, que cumplían los criterios de inclusión y no presentaban ninguno de los criterios de exclusión. En la muestra existía un ligero predominio de mujeres, 64 hombres (42,67%) frente a 86 mujeres (57,33%), con edades comprendidas entre 50 y 85 años (edad media $68,17 \pm 9,63$ años).

76 (50,67%) de los ojos explorados fueron ojos derechos y 74 (49,33%) fueron ojos izquierdos. 61 (40,67%) de los ojos explorados fueron ojos fáquicos y 89 (59,33%) fueron pseudofáquicos.

Un total de 160 sujetos fueron seleccionados de forma prospectiva y consecutiva para el estudio. Siete de los pacientes con glaucoma y uno de los controles no cumplieron los criterios de fiabilidad del presente estudio, por lo que fueron excluidos de los análisis posteriores. El motivo en cinco de ellos fue la presencia de opacidades cristalinas avanzadas que impedían el adecuado registro de las pruebas estructurales con los criterios de calidad mencionados. En los otros tres, las retinografías resultaron mal enfocadas o demasiado oscuras lo que imposibilitó el correcto análisis colorimétrico de las mismas. De los 152 restantes, dos no completaron el protocolo exploratorio en su totalidad por lo que también fueron excluidos del estudio. Finalmente, un total de 150 ojos de sujetos de origen caucásico fueron incluidos en el estudio.

Los 150 ojos estaban distribuidos de la siguiente forma según subgrupos de estudio (Tabla 13):

- ❑ Grupo **control**: 30 ojos de 30 pacientes, 12 hombres (40,00%) y 18 mujeres (60,00%), con edades comprendidas entre 52 y 84 años (edad media: $67,80 \pm 10,13$ años). 11 ojos eran fágicos (36,67%) y 19 eran pseudofágicos (63,33%).
- ❑ Grupo de **hipertensos oculares (HTO)**: 30 ojos de 30 pacientes, 16 hombres (53,33%) y 14 mujeres (46,67%), con edades comprendidas entre 52 y 85 años (edad media: $64,97 \pm 10,14$ años). 2 ojos eran fágicos (6,67%) y 28 eran pseudofágicos (93,33%).
- ❑ Grupo de **glaucomas (GPAA)**: 90 ojos de 90 pacientes, 36 hombres (40,00%) y 54 mujeres (60,00%), con edades comprendidas entre 50 y 85 años (edad media: $69,36 \pm 9,13$ años). Se registraron 48 ojos fágicos (53,33%) y 42 pseudofágicos (46,67%).
- ❑ Subgrupo de **glaucoma incipiente**: 30 ojos de 30 pacientes, 11 hombres (36,67%) y 19 mujeres (63,33%), con edades comprendidas entre 50 y 82 años (edad media: $70,20 \pm 8,35$ años). 21 ojos eran fágicos (70,00%) y 9 eran pseudofágicos (30,00%).
- ❑ Subgrupo de **glaucoma moderado**: 30 ojos de 30 pacientes, 8 hombres (26,67%) y 22 mujeres (73,33%), con edades comprendidas entre 50 y 85 años (edad media: $69,20 \pm 10,11$ años). 15 ojos eran fágicos (50,00%) y 15 eran pseudofágicos (50,00%).
- ❑ Subgrupo de **glaucoma avanzado**: 30 ojos de 30 pacientes, 17 hombres (56,67%) y 13 mujeres (43,33%), con edades comprendidas entre 50 y 85 años (edad media: $68,67 \pm 9,13$ años). Se registraron 12 ojos fágicos (40,00%) y 18 pseudofágicos (60,00%).

Tabla 13. Distribución de la muestra por grupos de estudio.							
	Control	HTO	G. Incip.	G. Mod.	G. Avanz.	GPAA	TOTAL
N	30	30	30	30	30	90	150
%	20,00%	20,00%	20,00%	20,00%	20,00%	60,00%	100%

5.1.1. DATOS DEMOGRÁFICOS

Edad

La distribución de la edad en la población total del estudio y en los diferentes subgrupos se muestra en la tabla 14. Tras la comparación de edades medias (ANOVA) entre los subgrupos del estudio se determinó que no existían diferencias estadísticamente significativas en cuanto a su distribución ($p=0,277$).

Tabla 14. Distribución de la edad en la población del estudio (total y por subgrupos).				
Grupo	Edad media (años)	DE	Máximo (años)	Mínimo (años)
Controles	67,80	10,13	84	52
HTO	64,97	10,14	85	52
G. Incip.	70,20	8,35	82	50
G. Mod.	69,20	10,11	85	50
G. Avanz.	68,67	9,13	85	50
GPAA	69,36	9,13	85	50
Total	68,17	9,63	85	50

Sexo

Como se ha comentado, en la muestra total existía un ligero predominio de mujeres: 64 hombres (42,67 %) frente a 86 mujeres (57,33 %). En los subgrupos de controles, glaucomas incipientes y glaucomas moderados existía un mayor número de mujeres que de hombres, mientras que en los subgrupos de HTO y glaucomas avanzados

RESULTADOS

predominaban los hombres (Tabla 15). Mediante la aplicación del test de Chi cuadrado (χ^2), se comprobó que la distribución por sexos en los diferentes grupos de estudio era homogénea ($p=0,113$).

Tabla 15. Distribución del sexo en la población del estudio (total y por subgrupos).							
		Control	HTO	G. Incip.	G. Mod.	G. Avanz.	TOTAL
Hombres	N	12	16	11	8	17	64
	%	40,00%	53,33%	36,67%	26,67%	56,67%	42,67%
Mujeres	N	18	14	19	22	13	86
	%	60,00%	46,67%	63,33%	73,33%	43,33%	57,33%
TOTAL	N	30	30	30	30	30	150
	%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

Lateralidad

El porcentaje de ojos derechos (OD) e izquierdos (OI) en los cinco grupos de la muestra se refleja en la tabla 16.

Tabla 16. Distribución de la lateralidad de los ojos, total y por grupos de estudio.							
		Control	HTO	G. Incip.	G. Mod.	G. Avanz.	TOTAL
OD	N	14	19	13	15	15	76
	%	46,67%	63,33%	43,33%	50,00%	50,00%	50,67%
OI	N	16	11	17	15	15	74
	%	53,33%	36,67%	56,67%	50,00%	50,00%	49,33%
TOTAL	N	30	30	30	30	30	150
	%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

Pseudofaquia

La distribución de los ojos fáquicos y pseudofáquicos en los cinco grupos de la población se muestra en la tabla 17. No existieron diferencias estadísticamente significativas en la distribución entre fáquicos y pseudofáquicos entre controles y GPAA

($p=0,114$). En el análisis por grupos, tampoco se apreciaron diferencias, a excepción de en el grupo de HTO, donde un elevado porcentaje de los sujetos (93,33%) había sido intervenido con anterioridad de la catarata del ojo estudiado, siendo diferente a los GPAA ($p<0,001$) (Tabla 18).

Tabla 17. Distribución de la pseudofaquia por grupos de estudio.

		Control	HTO	G. Incip.	G. Mod.	G. Avanz.	TOTAL
Ojos fáquicos	N	11	2	21	15	12	61
	%	36,67%	6,67%	70,00%	50,00%	40,00%	40,67 %
Pseudofaq.	N	19	28	9	15	18	89
	%	63,33%	93,33%	30,00%	50,00%	60,00%	59,33%
TOTAL	N	30	30	30	30	30	150
	%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

Tabla 18. Resumen y análisis de las características demográficas de los subgrupos del estudio.

	Control (1)	HTO (2)	G. Incip. (3)	G. Mod. (4)	G. Avanz. (5)	GPAA (3,4,5)	p
N	30	30	30	30	30	90	
Edad, años Media±DE (rango)	67,80 ± 10,13 (52 - 84)	64,97 ± 10,14 (52 - 85)	70,20 ± 8,35 (50 - 82)	69,20 ± 1,11 (50 - 85)	68,67 ± 9,10 (50 - 83)	69,36 ± 9,13 (50 - 85)	1 vs GPAA: 0,433 ‡ 2 vs GPAA: 0,326 ‡
Sexo, H/M (%)	12/18 (40,00/60,00)	16/14 (53,33/46,67)	11/19 (36,67/63,33)	8/22 (26,67/73,33)	17/13 (56,67/43,33)	36/54 (40,00/60,00)	1 vs GPAA: 0,995 † 2 vs GPAA: 0,202 †
Fáquico/ Pseudof. (%)	11/19 (36,67/63,33)	2/28 (6,67/93,33)	21/9 (70,00/30,00)	15/15 (50,00/50,00)	12/18 (40,00/60,00)	48/42 (53,33/46,67)	1 vs GPAA: 0,114 † 2 vs GPAA: <0,001 †

‡ t de Student

† χ^2

5.1.2. RESULTADOS TENSIONALES

En la tabla 19 se muestran los resultados de las medidas de PIO y de TA, en sus diversas modalidades (TAS, TAD, TAM), así como los resultados de la estimación de PPO, en los grupos del estudio.

Tabla 19. Resultados de la PIO, de los parámetros tensionales arteriales y de la PPO en los subgrupos del estudio.							
	Control (1) n=30	HTO (2) n=30	G. Incip. (3) n=30	G. Mod. (4) n=30	G. Avanz. (5) n=30	GPAA (3,4,5) n=90	p (t Student)
PIO, mmHg (rango)	15,90 ± 2,26 (11,00 - 21,00)	19,13 ± 3,57 (12,00 - 28,00)	16,20 ± 2,16 (12,00 - 22,00)	17,23 ± 4,10 (10,00 - 24,00)	15,73 ± 3,26 (10,00 - 24,00)	16,39 ± 3,29 (10,00 - 24,00)	1 vs 2: <0,001* 1 vs 3: 0,601 1 vs 4: 0,124 1 vs 5: 0,819 1 vs GPAA: 0,452 2 vs GPAA: <0,001*
TAS, mmHg (rango)	122,73 ± 12,16 (100,00 - 140,00)	116,93 ± 8,22 (100,00 - 133,00)	123,00 ± 10,07 (100,00 - 138,00)	123,20 ± 9,89 (100,00 - 138,00)	124,97 ± 10,14 (100,00 - 138,00)	123,00 ± 10,07 (100,00 - 138,00)	1 vs 2: 0,030* 1 vs 3: 0,395 1 vs 4: 0,916 1 vs 5: 0,586 1 vs GPAA: <0,860 2 vs GPAA: <0,004*
TAD, mmHg (rango)	71,67 ± 10,38 (40,00 - 90,00)	70,07 ± 7,30 (60,00 - 82,00)	69,67 ± 8,78 (40,00 - 88,00)	70,67 ± 7,28 (60,00 - 80,00)	74,03 ± 7,35 (60,00 - 85,00)	71,46 ± 7,97 (40,00 - 88,00)	1 vs 2: 0,493 1 vs 3: 0,424 1 vs 4: 0,667 1 vs 5: 0,312 1 vs GPAA: <0,908 2 vs GPAA: <0,401
TAM, mmHg (rango)	97,20 ± 10,56 (75,00 - 115,00)	93,50 ± 7,27 (80,00 - 107,50)	95,25 ± 7,90 (82,50 - 115,00)	96,93 ± 7,74 (82,50 - 112,50)	99,50 ± 8,16 (80,00 - 114,00)	97,23 ± 8,04 (80,00 - 115,00)	1 vs 2: 0,101 1 vs 3: 0,355 1 vs 4: 0,791 1 vs 5: 0,426 1 vs GPAA: <0,868 2 vs GPAA: <0,026*
PPO, mmHg (rango)	43,23 ± 7,72 (21,22 - 57,00)	37,99 ± 5,90 (28,11 - 51,00)	41,61 ± 5,37 (30,56 - 52,11)	41,55 ± 7,08 (28,11 - 54,44)	44,94 ± 5,99 (34,89 - 59,56)	43,23 ± 7,72 (28,11 - 59,56)	1 vs 2: 0,004* 1 vs 3: 0,318 1 vs 4: 0,350 1 vs 5: 0,387 1 vs GPAA: <0,639 2 vs GPAA: <0,001*

Media ± DE (rango). *p<0,05

5.2. RESULTADOS DE LOS DISPOSITIVOS DIAGNÓSTICOS

5.2.1. RESULTADOS DE LA PERIMETRÍA AUTOMATIZADA

Los resultados obtenidos para las variables DM, SM y LV de la perimetría Octopus TOP G1 se detallan en la tabla 20. Como era de esperar, los grupos de glaucomas moderados y avanzados presentaron la mayor pérdida funcional. Los

Tabla 20. Distribución de los parámetros de la perimetría por grupos de estudio.

Grupo	DM (dB)				SM (dB)				LV (dB)			
	Med.	DE	Máx.	Mín.	Med.	DE	Máx.	Mín.	Med.	DE	Máx.	Mín.
Control	0,1	1,2	1,9	-2,0	26,5	1,4	28,8	23,3	4,2	2,7	11,9	0,8
HTO	-0,2	1,2	1,8	-2,9	27,2	1,4	29,8	24,2	3,6	2,4	10,2	0,6
G. Incip.	4,0	1,3	5,9	2,1	22,3	1,4	24,9	20,1	16,8	9,6	45,0	4,0
G. Mod.	8,5	1,7	11,9	6,1	18,0	1,9	20,8	14,4	38,2	11,1	45,0	9,3
G. Avanz.	17,2	3,9	26,5	12,1	9,1	4,0	15,2	0,4	39,2	12,1	45,0	3,9
GPAA	9,9	6,1	26,5	2,1	16,5	6,1	24,9	0,4	34,4	23,4	45,0	3,9
Total	5,9	6,8	26,5	-2,9	20,6	7,0	29,8	0,4	22,2	23,5	45,0	0,6

Sombreado en naranja aparecen los subgrupos con mayor DM y sombreado en rojo figuran los subgrupos con mayor LV.

No se determinaron diferencias entre controles y HTO pero sí entre controles y glaucomas, así como entre HTO y glaucomas (Tabla 21).

Tabla 21. Diferencias en el defecto medio de la perimetría entre los grupos del estudio.

	Control (1) n=30	HTO (2) n=30	G. Incip. (3) n=30	G. Mod. (4) n=30	G. Avanz. (5) n=30	GPAA (3,4,5) n=90	p (t Student)
DM (dB)	0,1 ± 1,2 (-2,0; 1,9)	-0,2 ± 1,2 (-2,9; 1,8)	4,0 ± 1,3 (2,1 - 5,9)	8,5 ± 1,7 (6,1 - 11,9)	17,2 ± 3,9 (12,1 - 26,5)	9,9 ± 6,1 (2,1 - 26,5)	1 vs 2: 0,273 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs POAG: <0,001* 2 vs POAG: <0,001*

Media ± DE (rango). *p<0,05

5.2.2. RESULTADOS DE OCT

La tabla 22 muestra los valores del espesor global (mínimo, máximo, media y desviación estándar) de la CFNR de los pacientes en estudio medidos mediante OCT Spectralis. En la figura 46 se puede ver cómo este parámetro seguía una tendencia decreciente a medida que progresaba el estadio del glaucoma, obteniendo el valor más bajo en los glaucomas avanzados ($54,07 \pm 19,67 \mu\text{m}$). Los resultados fueron similares entre HTO y controles, hallándose diferencias entre controles y cada uno de los grupos de GPAA.

Tabla 22. Espesor medio global de la CFNR expresado en micras en cada grupo de estudio.					
Grupo	Media (μm)	DE	Máximo	Mínimo	P (t Student)
Controles	95,40	13,34	134,00	76,00	
HTO	93,70	12,85	118,00	63,00	0,617
G. Incip.	79,17	15,41	112,00	49,00	<0,001*
G. Mod.	71,60	14,97	98,00	49,00	<0,001*
G. Avanz.	54,07	19,67	112,00	25,00	<0,001*
GPAA	68,28	19,71	112,00	25,00	<0,001*
Total	78,79	21,58	134,00	25,00	

Señalado en verde los grupos con mayor espesor de CFNR y en rojo los subgrupos con menor espesor de la CFNR. *p<0,05

La tabla 23 muestra los valores del espesor de la CFNR en los ocho nuevos sectores definidos mediante Spectralis SD-OCT entre los grupos del estudio, así como la comparación entre ellos. Se observó un menor espesor de CFNR en los sectores nasal y temporal, tanto en controles como en GPAA (Fig. 47). En todos los sectores el espesor de la CFNR seguía una tendencia decreciente a medida que progresaba el estadio del glaucoma, salvo en el caso de las regiones temporal y temporal/superior, en las que fue mayor en glaucomas moderados que incipientes. El valor más bajo se obtuvo en los

glaucomas avanzados en todos los sectores. Los resultados fueron similares entre HTO y controles en todos los casos, hallándose siempre diferencias entre controles y cada uno de los grupos de GPAA, excepto en el sector temporal.

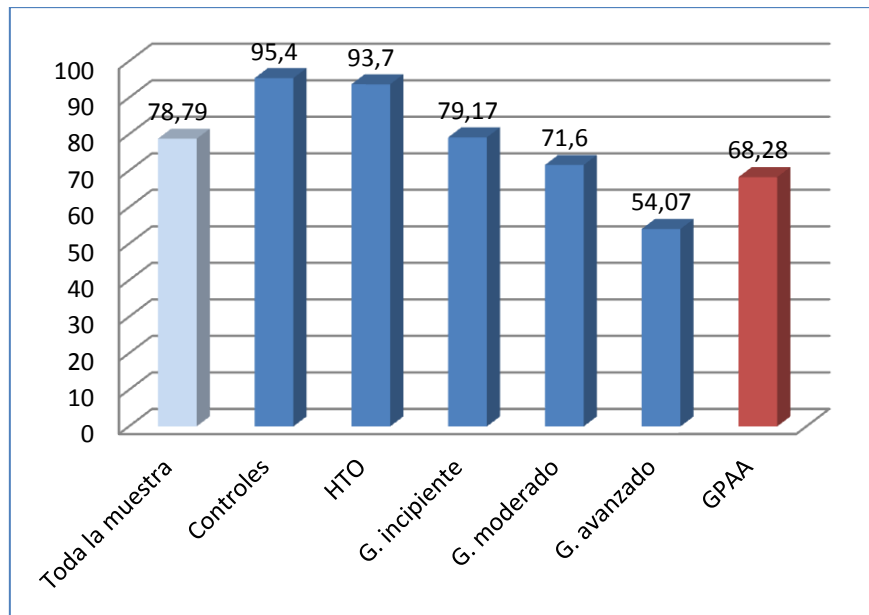


Figura 46. Espesor de la CFNR (μm) de cada grupo del estudio.

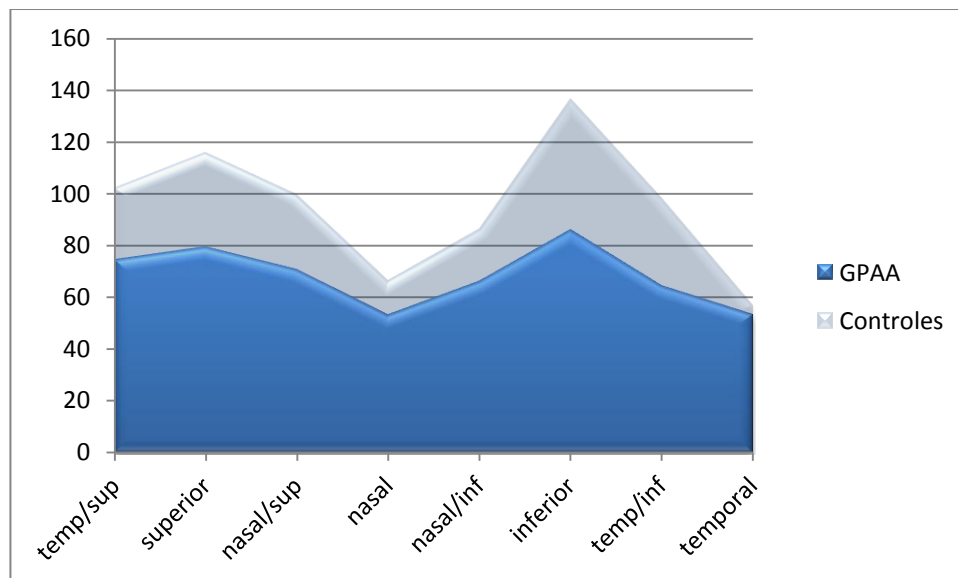


Figura 47. Representación del perfil de espesor de la CFNR por sectores en el grupo de los 90 GPAA en comparación con el espesor de la CFNR de los 30 sujetos sanos.

Tabla 23. Comparación del espesor de la CFNR en los nuevos sectores definidos mediante Spectralis SD-OCT entre los grupos del estudio.

	Control (1) n=30	HTO (2) n=30	G. incipiente (3) n=30	G. moderado (4) n=30	G. avanzado (5) n=30	GPAA (3,4,5) n=90	P (t Student)
Temp /Sup	102,12 ± 15,90 (78,56 - 140,29)	101,31 ± 24,57 (51,31 - 169,95)	83,09 ± 26,00 (30,29 - 131,11)	85,72 ± 23,24 (23,74 - 143,55)	53,61 ± 19,20 (24,86 - 108,53)	74,14 ± 27,03 (23,74 - 143,55)	1 vs 2: 0,880 1 vs 3: 0,001* 1 vs 4: 0,002* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*
Sup	115,88 ± 24,31 (75,93 - 180,04)	111,45 ± 20,81 (74,39 - 149,70)	95,24 ± 24,92 (19,94 - 147,36)	77,53 ± 25,72 (34,51 - 120,02)	64,50 ± 27,71 (20,78 - 118,39)	79,09 ± 28,78 (19,94 - 147,36)	1 vs 2: 0,452 1 vs 3: 0,002* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*
Nasal /Sup	99,69 ± 24,81 (66,09 - 174,89)	91,88 ± 14,40 (69,73 - 122,27)	82,19 ± 21,51 (17,72 - 121,90)	69,15 ± 25,88 (17,30 - 111,82)	59,97 ± 36,15 (13,91 - 102,63)	70,44 ± 29,65 (13,91 - 121,90)	1 vs 2: 0,142 1 vs 3: 0,005* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*
Nasal	66,61 ± 26,65 (42,45 - 194,66)	64,93 ± 13,58 (39,22 - 93,44)	58,49 ± 15,29 (9,73 - 83,06)	54,46 ± 18,28 (14,07 - 92,39)	46,34 ± 29,44 (4,47 - 103,74)	53,10 ± 22,21 (4,47 - 103,74)	1 vs 2: 0,758 1 vs 3: 0,153 1 vs 4: 0,044* 1 vs 5: 0,007* 1 vs GPAA: 0,007* 2 vs GPAA: 0,007*
Nasal /Inf	86,45 ± 20,87 (58,14 - 146,69)	89,08 ± 18,94 (58,24 - 124,90)	77,26 ± 20,21 (33,28 - 117,40)	67,49 ± 20,92 (30,44 - 111,52)	53,04 ± 28,30 (17,74 - 94,55)	65,93 ± 25,23 (17,74 - 117,40)	1 vs 2: 0,611 1 vs 3: 0,089 1 vs 4: 0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*
Inf	136,63 ± 27,38 (73,95 - 180,75)	139,23 ± 27,87 (85,58 - 201,52)	108,35 ± 33,85 (46,44 - 189,59)	89,29 ± 33,88 (33,64 - 161,71)	59,44 ± 34,59 (25,51 - 97,40)	85,69 ± 39,33 (25,51 - 189,59)	1 vs 2: 0,717 1 vs 3: 0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*
Temp /Inf	98,24 ± 15,39 (60,03 - 125,31)	98,29 ± 20,24 (53,20-149,39)	73,93 ± 27,59 (7,52-120,47)	72,63 ± 26,63 (24,48-127,34)	46,00 ± 19,15 (16,85-99,77)	64,18 ± 27,68 (7,52-127,34)	1 vs 2: 0,992 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*
Temp	56,91 ± 7,32 (44,15 - 73,44)	61,10 ± 11,87 (35,43-90,93)	55,19 ± 10,49 (41,54-80,28)	56,57 ± 12,77 (31,65-88,13)	47,74 ± 19,01 (18,45-100,85)	53,17 ± 14,90 (18,45-100,85)	1 vs 2: 0,105 1 vs 3: 0,463 1 vs 4: 0,899 1 vs 5: 0,017* 1 vs GPAA: 0,189 2 vs GPAA: 0,009*

Media ± DE (rango). *p<0,05

5.2.3. RESULTADOS DE HRT

La tabla 24 muestra los valores de los parámetros medidos mediante HRT-III desglosados por los subgrupos poblacionales del estudio. Así mismo se presenta la comparación de medias entre subgrupos y el nivel de significación estadística.

Tabla 24. Valores de los parámetros globales medidos mediante HRT-III en los subgrupos del estudio.

Parámetro	Control (1) n= 30	HTO (2) n=30	G. Incip. (3) n=30	G. Mod. (4) n=30	G. Avanz. (5) n=30	GPAA (3,4,5) n=90	P (t Student)
Área del disco	1,81 ± 0,50 (0,70 - 2,70)	2,03 ± 0,41 (1,32 - 3,33)	2,02 ± 0,48 (0,82 - 3,23)	1,86 ± 0,50 (0,64 - 3,09)	2,06 ± 0,48 (1,45 - 3,49)	1,98 ± 0,49 (0,64 - 3,49)	1 vs 2: 0,068 1 vs 3: 0,108 1 vs 4: 0,686 1 vs 5: 0,052 1 vs GPAA: 0,102 2 vs GPAA: 0,620
Área del ANR	1,31 ± 0,39 (0,39 - 2,02)	1,36 ± 0,43 (0,70 - 3,09)	1,10 ± 0,39 (0,35 - 1,94)	1,04 ± 0,45 (0,17 - 1,85)	0,78 ± 0,34 (0,24 - 1,44)	0,97 ± 0,42 (0,17 - 1,94)	1 vs 2: 0,666 1 vs 3: 0,038* 1 vs 4: 0,014* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*
Volum. del ANR	0,33 ± 0,22 (-0,22; 0,94)	0,33 ± 0,21 (0,11 - 1,08)	0,24 ± 0,19 (-0,15; 0,69)	0,26 ± 0,22 (-0,15; 0,94)	0,16 ± 0,12 (0,01 - 0,47)	0,22 ± 0,18 (-0,15; 0,94)	1 vs 2: 0,972 1 vs 3: 0,094 1 vs 4: 0,214 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: 0,007* 2 vs GPAA: 0,007*
Área ANR/P	0,74 ± 0,14 (0,44 - 0,99)	0,66 ± 0,17 (0,29 - 0,99)	0,56 ± 0,20 (0,24 - 0,87)	0,59 ± 0,26 (0,13 - 0,98)	0,40 ± 0,21 (0,12 - 0,88)	0,52 ± 0,23 (0,12 - 0,98)	1 vs 2: 0,053 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: 0,006* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: 0,002*
Área E/Área P	0,25 ± 0,14 (0,01 - 0,56)	0,35 ± 0,16 (0,01 - 0,70)	0,43 ± 0,20 (0,13 - 0,76)	0,43 ± 0,25 (0,02 - 0,87)	0,60 ± 0,21 (0,12 - 0,88)	0,48 ± 0,23 (0,02 - 0,88)	1 vs 2: 0,013* 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: 0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: 0,004*
E/P vertical	0,35 ± 0,27 (0,01 - 0,70)	0,45 ± 0,22 (0,01 - 0,79)	0,57 ± 0,25 (0,01 - 0,91)	0,56 ± 0,30 (0,01 - 0,96)	0,78 ± 0,22 (0,02 - 0,98)	0,64 ± 0,28 (0,01 - 0,98)	1 vs 2: 0,088 1 vs 3: 0,001* 1 vs 4: 0,005* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: 0,001*
GPS	0,34 ± 0,26 (0,08 - 0,86)	0,44 ± 0,31 (0,08 - 0,92)	0,65 ± 0,30 (0,08 - 0,92)	0,68 ± 0,28 (0,08 - 0,93)	0,83 ± 0,16 (0,17 - 0,93)	0,72 ± 0,27 (0,08 - 0,93)	1 vs 2: 0,188 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*

ANR: anillo neurorretiniano. E: excavación papilar. GPS: Glaucoma Probability Score. P: papila del nervio óptico
Media ± DE (rango). *p<0,05

RESULTADOS

El análisis de comparación múltiple entre grupos (ANOVA) no halló diferencias significativas en el área de disco entre los distintos grupos del estudio ($p=0,563$). En todos los parámetros de HRT estudiados (salvo el área de disco), las comparaciones entre los grupos control y GPAA mostraron diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, no se evidenciaron diferencias en ningún parámetro entre HTO y controles (Tabla 24).

Las figuras 48 y 49 representan comparativamente los valores de los parámetros medidos mediante HRT-III en los subgrupos del estudio así como el comportamiento y la tendencia de cada uno de ellos.

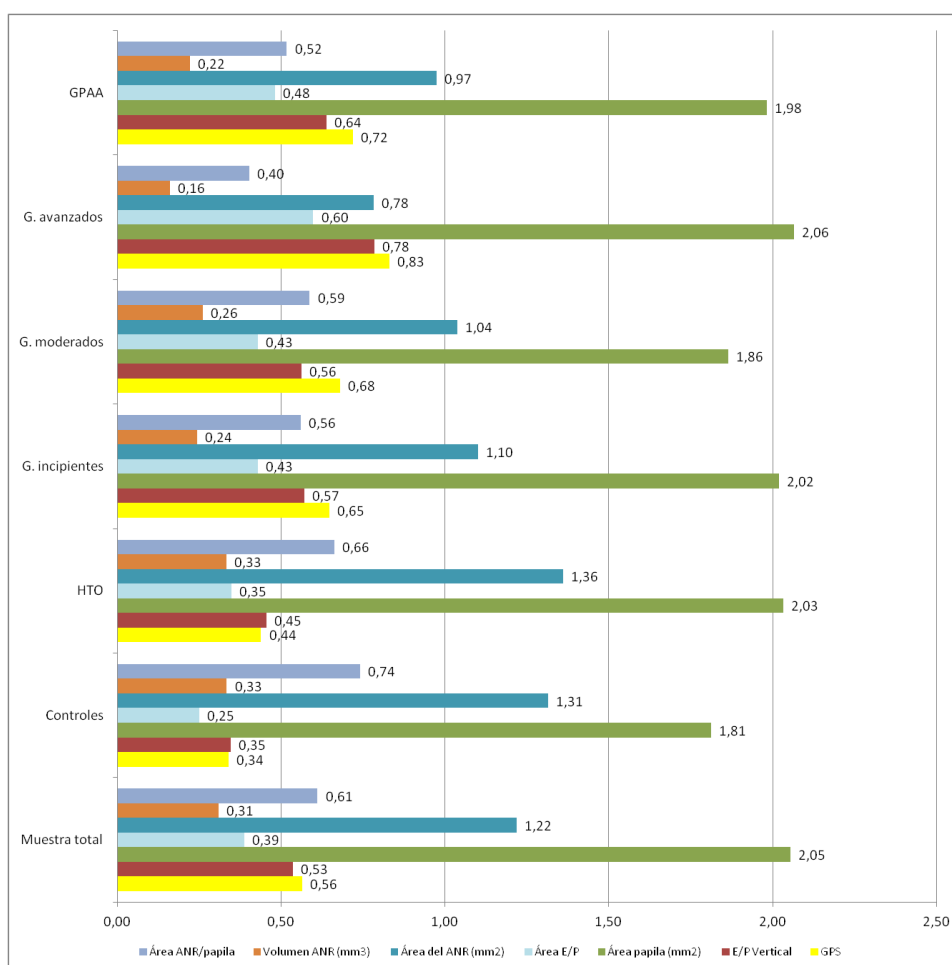


Figura 48. Valores de los parámetros medidos mediante HRT-III en los subgrupos del estudio (agrupados por subgrupos).

ANR: Anillo neuroretiniano. E/P: Excavación/papila. GPS: Glaucoma Probability Score.

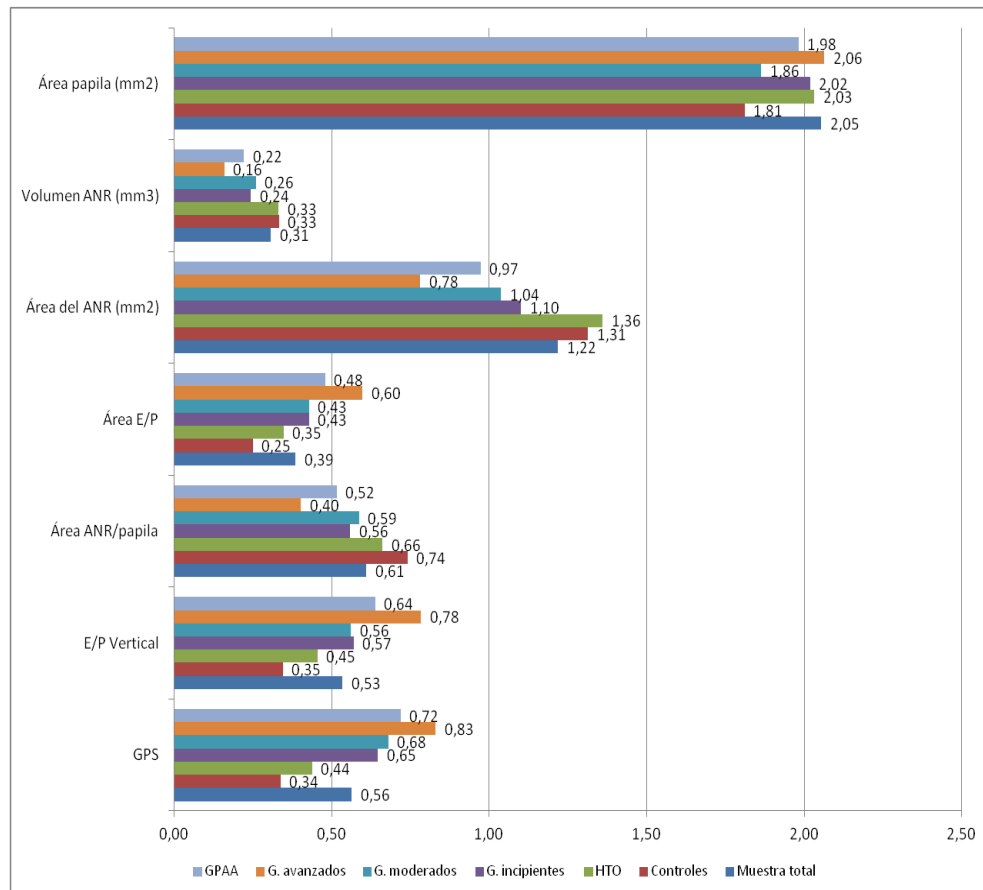


Figura 49. Valores de los parámetros medidos mediante HRT-III en los subgrupos del estudio (agrupados por parámetros).

ANR: Anillo neuroretiniano. E/P: Excavación/papila. GPS: Glaucoma Probability Score.

Área global del ANR. El área global del ANR fue muy similar entre controles y el grupo de HTO. Así mismo, presentó una tendencia decreciente y significativa a medida que progresaba el estadio del glaucoma (Tabla 24).

Volumen del ANR global. Igualmente, el volumen global del ANR siguió una tendencia decreciente a medida que progresaba el estadio del glaucoma, en este caso solamente significativa para el subgrupo de glaucomas avanzados. Así mismo, el valor de esta variable resultó muy similar entre HTO y controles (Tabla 24).

Área del anillo/papila. La relación entre el área del ANR y el área del disco presentó una tendencia decreciente y significativa en todos los subgrupos a medida que progresaba la gravedad del glaucoma. Así mismo, el valor medio de esta variable resultó similar entre HTO y controles, sin diferencias estadísticamente significativas (Tabla 24).

Relación E/P vertical. El valor medio de la relación excavación/papila en el eje vertical se incrementaba significativamente a medida que progresaba el estadio del glaucoma. Adquirió un valor ligeramente menor en controles que en HTO, sin ser esta diferencia estadísticamente significativa (Tabla 24).

GPS. Este parámetro se incrementaba levemente a medida que progresaba la gravedad del glaucoma. Resultó ser mayor en cada uno de los grupos de glaucoma progresivamente, presentando esta diferencia significación estadística en cada grupo. Adquirió un valor ligeramente menor en controles que en HTO, sin ser esta diferencia estadísticamente significativa (Tabla 24).

5.2.4. RESULTADOS DE LA COLORIMETRÍA FOTOGRÁFICA

5.2.4.1. Parámetros Globales

La tabla 25 muestra los valores obtenidos en cada uno de los grupos de la muestra para las variables principales del dispositivo Laguna ON_hE.

Tabla 25. Valores de los parámetros de Laguna ON_hE en los subgrupos del estudio. Señalado en verde los grupos con mayor valor medio para cada variable y en naranja los grupos con menor valor medio para cada variable.

Grupo	GDF				Cociente C/D Estimado				Hb 8 y 20			
	M	DE	Máx	Mín	M	DE	Máx	Mín	M	DE	Máx	Mín
Control	13,33	12,97	45,00	-6,00	0,51	0,08	0,68	0,27	68,31	6,01	78,00	53,30
HTO	15,03	13,36	42,00	-6,00	0,49	0,08	0,66	0,23	68,27	6,48	77,90	53,24
G. Incip.	-20,70	24,16	6,00	-90,00	0,67	0,13	1,00	0,48	53,10	11,31	68,70	19,10
G. Mod.	-23,27	22,84	3,00	-90,00	0,69	0,12	1,00	0,49	52,35	12,01	65,80	10,40
G. Avanz.	-45,07	26,76	-2,00	-90,00	0,81	0,13	1,00	0,58	41,88	14,67	61,90	3,30
GPAA	-29,68	26,73	6,00	-90,00	0,72	0,14	1,00	0,48	49,11	13,61	68,70	3,30
Total	-12,13	30,97	45,00	-90,00	0,63	0,16	1,00	0,23	56,78	14,65	78,00	3,30

Señalado en verde los grupos con valores más elevados en cada parámetro y en amarillo los subgrupos con valores más bajos.
C/D: copa/disco. DE: Desviación estándar. GDF: Glaucoma Discrimination Function. HTO: Hipertensión ocular. M: Media. Máx: Valor máximo. Mín: valor mínimo.

Tabla 26. Comparación de los parámetros medidos mediante Laguna ON_hE en los subgrupos del estudio.

	Control (1) n=30	HTO (2) n=30	G. incipiente (3) n=30	G. moderado (4) n=30	G. avanzado (5) n=30	GPAA (3,4,5) n=90	P (t Student)
GDF	13,33 ± 12,97 (-6,00; 45,00)	15,03 ± 13,36 (-6,00; 42,00)	-20,70 ± 24,16 (-90,00; 6,00)	-23,27 ± 22,84 (-90,00; 3,00)	-45,07 ± 26,76 (-90,00; -2,00)	-29,68 ± 26,73 (-90,00; 6,00)	1 vs 2: 0,619 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*
C/D	0,51 ± 0,08 (0,27 - 0,68)	0,49 ± 0,08 (0,23 - 0,66)	0,67 ± 0,13 (0,48 - 1,00)	0,69 ± 0,12 (0,49 - 1,00)	0,81 ± 0,13 (0,58 - 1,00)	0,72 ± 0,14 (0,48 - 1,00)	1 vs 2: 0,467 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*
Hb 8y20	68,31 ± 6,01 (53,30 - 78,00)	68,27 ± 6,48 (53,24-77,90)	53,10 ± 11,31 (19,10 - 68,70)	52,35 ± 12,01 (10,40 - 65,80)	41,88 ± 14,67 (3,30 - 61,90)	49,11 ± 13,61 (3,30 - 68,70)	1 vs 2: 0,981 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*
Hb total	64,20 ± 5,61 (51,40 - 72,90)	63,95 ± 6,50 (49,40 - 70,10)	50,86 ± 9,55 (20,60 - 65,70)	50,74 ± 10,39 (18,70 - 62,90)	42,38 ± 13,65 (8,80 - 59,80)	47,99 ± 11,90 (8,80 - 65,70)	1 vs 2: 0,872 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*

Media ± DE (rango). *p<0,05

RESULTADOS

La tabla 26 presenta la comparación de medias entre subgrupos y el nivel de significación estadística. En los cuatro parámetros globales de Laguna ON_hE estudiados las comparaciones entre los subgrupos de glaucoma y GPAA con el grupo control mostraron diferencias estadísticamente significativas. Idéntico resultado se obtuvo con las comparaciones entre HTO y GPAA. Sin embargo, no se evidenciaron diferencias en ningún parámetro entre HTO y controles (Tabla 26).

El valor medio de **GDF** en el grupo control resultó positivo. En la figura 50 puede apreciarse cómo esta variable presentó una tendencia a la disminución a medida que se incrementaba la gravedad del glaucoma. En el grupo de HTO, GDF tuvo un valor medio positivo que era mayor al hallado en el grupo control, sin ser este resultado estadísticamente significativo (Tabla 26). En los tres subgrupos de glaucoma, la media de GDF tomó valores negativos, con diferencias estadísticamente significativas frente al grupo control.

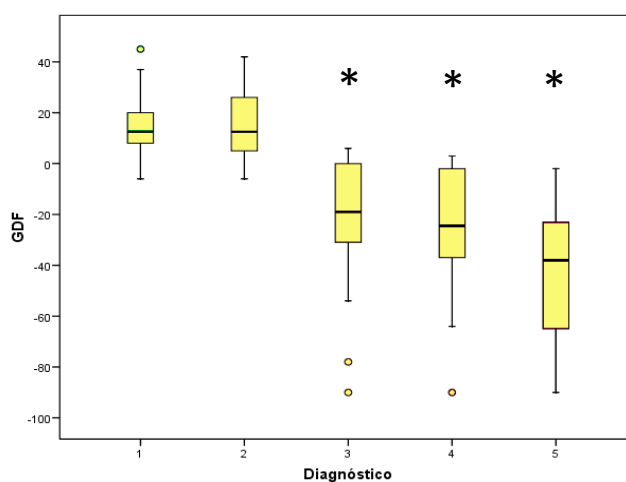


Figura 50. Gráfico de cajas que representa el valor de GDF en cada uno de los subgrupos del estudio. (1) Controles. (2) HTO. (3) Glaucomas incipientes. (4) Glaucomas moderados. (5) Glaucomas avanzados.

*La comparación frente al grupo control resultó estadísticamente significativa ($p < 0,05$)

El valor medio del **cociente C/D estimado** por Laguna ONhE se incrementaba en los estadios más avanzados del glaucoma (Fig. 51). Esta variable adquirió un valor ligeramente menor en HTO que en controles, sin ser esta diferencia estadísticamente significativa (Tabla 26). Esta variable resultó mayor en cada uno de los subgrupos de glaucoma progresivamente, con diferencias estadísticamente significativas frente al grupo control.

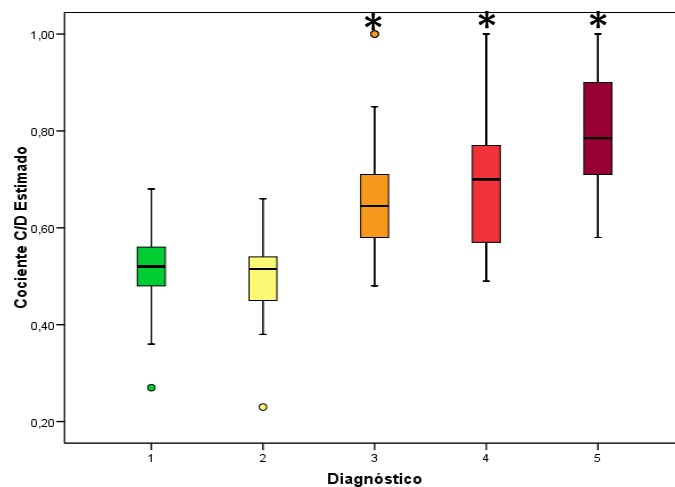


Figura 51. Gráfico de cajas que representa el valor del cociente excavación/papila medio global estimado por Laguna ONhE en cada grupo del estudio.

(1) Controles. (2) HTO. (3) Glaucomas incipientes. (4) Glaucomas moderados. (5) Glaucomas avanzados.

*La comparación frente el grupo control resultó estadísticamente significativa ($p < 0,05$)

El valor de Hb media medida en los **sectores 8 y 20** presentó una tendencia decreciente a medida que progresaba el glaucoma (Fig. 52). Esta variable tuvo un valor prácticamente idéntico en HTO y controles, pero resultó menor en cada uno de los subgrupos de glaucoma progresivamente, presentando esta diferencia significación estadística en la comparación frente al grupo control (Tabla 26).

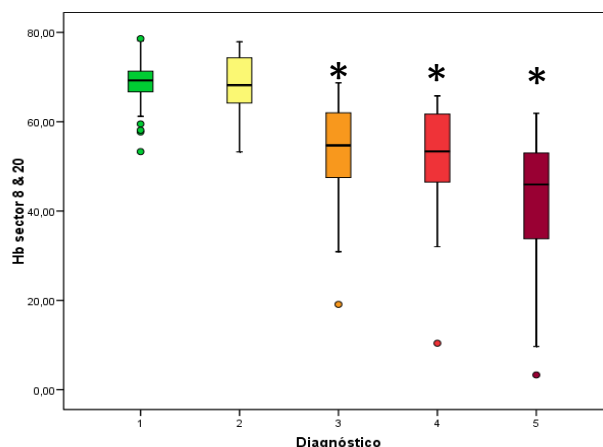


Figura 52. Gráfico de cajas que representa el valor de hemoglobina media de los sectores 8 y 20 de la papila calculado por Laguna ON_hE en cada grupo del estudio.

(1) Controles. (2) HTO. (3) Glaucomas incipientes. (4) Glaucomas moderados. (5) Glaucomas avanzados.

*La comparación frente el grupo control resultó estadísticamente significativa ($p < 0,05$)

El valor de **Hb total** presentó una tendencia decreciente a medida que progresaba el glaucoma (Fig. 53). Esta variable obtuvo un valor prácticamente idéntico en HTO y controles, mientras que resultó menor en los subgrupos de glaucoma, presentando esta diferencia significación estadística en la comparación frente al grupo control.

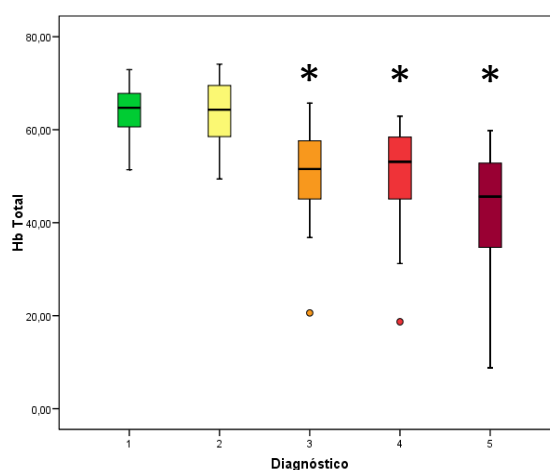


Figura 53. Gráfico de cajas que representa el valor de hemoglobina papilar total calculada mediante Laguna ON_hE en cada grupo del estudio.

(1) Controles. (2) HTO. (3) Glaucomas incipientes. (4) Glaucomas moderados. (5) Glaucomas avanzados.

*La comparación frente el grupo control resultó estadísticamente significativa ($p < 0,05$)

5.2.4.2. Estudio de la Cantidad de Hemoglobina en los Sectores Papilares

En la tabla 27 se muestran los resultados de cantidad de Hb aportados por el programa de colorimetría Laguna ON_hE, en la totalidad de la población estudiada. Los resultados se presentan de forma pormenorizada: cantidad de Hb en los 24 sectores individuales que ofrece el dispositivo, en los 8 sectores radiales agrupados, en los sectores verticales 8 y 20, en el anillo papilar externo (3, 6, 9, 12, 15, 18, 21), en el anillo papilar interno (1, 4, 7, 10, 13, 16, 19), en el anillo papilar intermedio (2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23) y la Hb total (Fig. 54).

Dentro de los sectores individuales, el sector 23, perteneciente al sector agrupado nasal superior (22, 23, 24), presentó la mayor cantidad de Hb ($59,82 \pm 14,30\%$). De los sectores agrupados, fue el sector nasal (1, 2, 3) el que presentó la cantidad más elevada de Hb ($58,29 \pm 12,92 \%$). Dentro de los sectores individuales, el sector 15, perteneciente al sector agrupado temporal (13, 14, 15), presentó la menor cantidad de Hb ($51,36 \pm 13,41\%$). De los sectores agrupados, fue el propio sector temporal el que presentó la cantidad más reducida de Hb ($51,81 \pm 13,94 \%$).

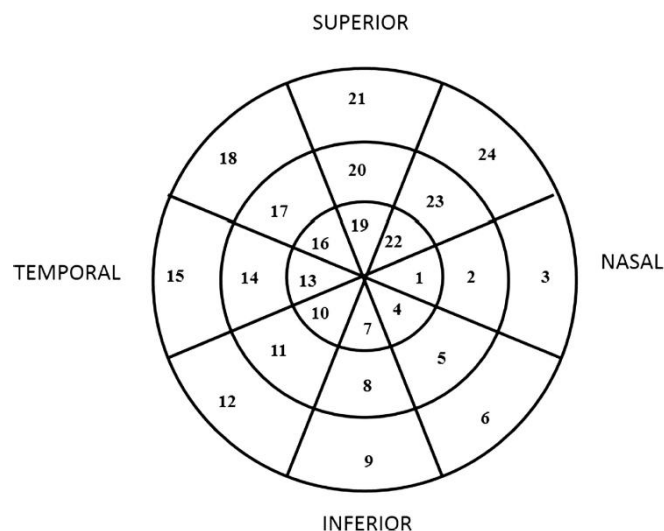


Figura 54. Distribución de la papila en sectores según el programa Laguna ON_hE.

Tabla 27. Distribución de la cantidad de hemoglobina papilar en el total de la muestra.

Sector de Hb papilar (Laguna ON _h E)	Media (%)	DE	Mínimo (%)	Máximo (%)
Sector				
Nasal (1,2,3)	58,29	12,92	16,00	79,70
Sector 1	59,71	15,79	0,80	82,50
Sector 2	59,60	13,31	0,70	80,10
Sector 3	55,61	12,24	8,10	78,20
Sector				
Nasal/inf (4,5,6)	57,53	13,09	10,97	78,40
Sector 4	58,21	16,20	0,80	82,60
Sector 5	58,93	13,66	0,80	81,40
Sector 6	55,46	12,10	13,10	76,90
Sector				
Inferior (7,8,9)	55,03	13,46	7,20	77,10
Sector 7	54,71	15,49	0,80	82,70
Sector 8	55,65	14,55	5,20	79,40
Sector 9	54,73	12,64	10,90	79,80
Sector				
Temp/inf (10,11,12)	52,19	13,62	2,33	79,13
Sector 10	52,54	15,24	0,90	87,30
Sector 11	52,29	14,36	1,40	81,80
Sector 12	51,74	12,98	3,60	83,00
Sector				
Temporal (13,14,15)	51,81	13,94	1,97	76,37
Sector 13	51,77	15,43	0,90	88,60
Sector 14	52,30	14,29	0,90	77,10
Sector 15	51,36	13,41	2,70	78,40
Sector				
Temp/sup (16,17,18)	54,01	13,98	6,37	77,50
Sector 16	53,14	15,22	0,90	81,40
Sector 17	55,00	14,72	3,30	79,90
Sector 18	53,87	13,83	3,70	76,40
Sector				
Superior (19,20,21)	56,47	14,14	8,57	80,33
Sector 19	55,91	16,09	2,30	84,90
Sector 20	57,97	15,31	1,40	82,90
Sector 21	55,53	13,36	11,40	83,30
Sector				
Nasal/sup (22,23,24)	58,14	13,52	9,60	80,37
Sector 22	58,67	16,08	0,00	87,70
Sector 23	59,82	14,30	3,30	81,70
Sector 24	55,94	12,35	16,50	83,70
Hb anillo externo	54,28	12,20	12,81	74,03
Hb anillo intermedio	56,44	13,51	7,91	77,25
Hb anillo interno	55,60	14,66	2,94	84,09
Hb sectores 8 y 20	56,81	14,66	3,30	78,60
Hb global	54,43	12,71	8,80	74,10

En la tabla 28 se detalla la cantidad de Hb en cada uno de los sectores individuales aportados por la colorimetría así como en los sectores radiales agrupados, en los sectores verticales 8 y 20 y en la totalidad de la papila, en los diferentes subgrupos del estudio. De igual forma, se presentan las comparaciones entre las cantidades medias de Hb en cada sector de cada uno de los subgrupos con respecto al grupo control. Como puede apreciarse, las cantidades de Hb papilares fueron similares entre HTO y controles en todos los sectores. No ocurrió lo mismo en los subgrupos de glaucomas, en los que las diferencias con respecto al grupo control resultaron estadísticamente significativas en todos los casos. Los valores más bajos se hallaron en el subgrupo de glaucomas avanzados, siendo las diferencias entre glaucomas incipientes y moderados menos marcadas.

Tabla 28. Valores y comparaciones de la cantidad de Hb por sectores papilares (Laguna ON_nE) en los diferentes grupos del estudio.

Sector de Hb papilar	Controles (n=30)	HTO (n=30)	Glaucomas incipientes (n=30)	Glaucomas moderados (n=30)	Glaucomas avanzados (n=30)	GPAA (n=90)	P (t Student)
Sector nasal (1,2,3)	67,89 ± 6,50 (52,07 - 79,07)	66,84 ± 7,70 (47,70 - 79,70)	55,84 ± 9,90 (30,93 - 69,27)	54,27 ± 11,34 (22,90 - 68,87)	46,62 ± 13,94 (16,00 - 69,60)	52,24 ± 12,39 (16,00 - 69,60)	1 vs 2: 0,571 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*
Sector 1	70,95 ± 6,17 (56,90 - 82,50)	68,46 ± 8,77 (47,70 - 80,80)	57,58 ± 13,67 (5,90 - 75,90)	56,67 ± 13,97 (16,80 - 70,90)	48,02 ± 13,72 (14,00 - 73,20)	54,09 ± 14,30 (5,90 - 75,90)	1 vs 2: 0,210 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*
Sector 2	68,89 ± 6,64 (51,80 - 79,50)	68,24 ± 7,77 (47,20 - 80,10)	58,31 ± 8,29 (42,40 - 70,40)	54,51 ± 11,50 (23,00 - 73,50)	47,83 ± 16,32 (0,70 - 69,50)	53,55 ± 13,08 (0,70 - 73,50)	1 vs 2: 0,730 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*
Sector 3	63,82 ± 8,00 (41,10 - 76,80)	63,81 ± 8,80 (40,50 - 78,20)	53,47 ± 8,26 (35,10 - 65,90)	51,64 ± 9,73 (28,90 - 69,30)	45,29 ± 13,97 (8,10 - 66,10)	50,14 ± 11,36 (8,10 - 69,30)	1 vs 2: 0,996 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*
Sector nasal/inf (4,5,6)	66,65 ± 6,27 (52,13 - 75,40)	66,88 ± 7,40 (47,87 - 78,40)	53,77 ± 10,89 (28,67 - 71,50)	54,31 ± 10,96 (19,97 - 67,77)	46,10 ± 14,46 (10,97 - 66,73)	51,38 ± 12,66 (10,97 - 71,50)	1 vs 2: 0,950 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*

Media ± DE (rango). *p<0,05

Tabla 28. Continuación.

Sector de Hb papilar	Controles (n=30)	HTO (n=30)	Glaucomas incipientes (n=30)	Glaucomas moderados (n=30)	Glaucomas avanzados (n=30)	GPAA (n=90)	P (t Student)
Sector 4	68,87 ± 6,25 (56,70 - 81,40)	68,16± 8,52 (49,50 - 82,60)	51,74± 20,82 (2,10 - 77,10)	55,39± 13,74 (5,30 - 71,00)	46,88± 14,51 (3,80 - 70,90)	51,33 ± 16,84 (2,10 - 77,10)	1 vs 2: 0,717 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*
Sector 5	67,70 ± 6,72 (49,60 - 76,40)	68,77 ± 7,27 (49,60 - 81,40)	56,55 ± 8,62 (39,70 - 72,30)	55,49 ± 12,12 (77,70 - 13,70)	46,17 ± 16,55 (0,80 - 67,50)	52,74 ± 13,54 (0,80 - 72,30)	1 vs 2: 0,558 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*
Sector 6	63,40 ± 7,42 (44,30 - 75,60)	63,71 ± 8,77 (40,60 - 76,90)	53,02 ± 7,45 (35,90 - 66,30)	52,06 ± 9,59 (34,80 - 69,30)	45,10 ± 14,44 (13,10 - 63,50)	50,06 ± 11,34 (13,10 - 69,30)	1 vs 2: 0,882 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*
Sector inferior (7,8,9)	65,46 ± 6,29 (50,27 - 77,03)	65,56 ± 6,79 (50,93 - 77,10)	50,94 ± 10,52 (21,37 - 69,10)	51,82 ± 10,51 (22,03 - 68,53)	41,37 ± 13,25 (7,20 - 58,97)	48,04 ± 12,33 (7,20 - 69,10)	1 vs 2: 0,950 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*
Sector 7	66,28 ± 7,08 (51,70 - 81,10)	64,81 ± 10,83 (24,20 - 82,70)	50,60 ± 13,55 (3,30 - 68,30)	51,34 ± 12,72 (6,60 - 70,40)	42,30 ± 13,54 (5,50 - 66,80)	48,08 ± 13,76 (3,30 - 70,40)	1 vs 2: 0,535 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*

Media ± DE (rango). *p<0,05

Tabla 28. Continuación.

Sector de Hb papilar	Controles (n=30)	HTO (n=30)	Glaucomas incipientes (n=30)	Glaucomas moderados (n=30)	Glaucomas avanzados (n=30)	GPAA (n=90)	P (t Student)
Sector 8	66,58 ± 6,48 (50,50 - 77,80)	67,65 ± 6,68 (52,60 - 79,40)	51,78 ± 10,78 (16,60 - 70,30)	52,15 ± 11,63 (15,40 - 71,20)	40,09 ± 14,06 (5,20 - 59,10)	48,01 ± 13,34 (5,20 - 71,20)	1 vs 2: 0,530 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*
Sector 9	63,50 ± 7,13 (48,60 - 74,90)	64,22 ± 8,60 (47,10 - 79,80)	52,22 ± 7,32 (41,30 - 68,70)	51,98 ± 9,77 (28,90 - 69,20)	41,73 ± 13,62 (10,90 - 59,70)	48,64 ± 11,54 (10,90 - 69,20)	1 vs 2: 0,727 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*
Sector temp/inf (10,11,12)	62,21 ± 6,08 (50,17 - 73,90)	61,93 ± 9,19 (30,57 - 79,13)	47,48 ± 11,31 (4,50 - 66,67)	49,56 ± 11,18 (17,37 - 66,97)	39,77 ± 13,68 (2,33 - 58,67)	45,60 ± 12,70 (2,33 - 66,97)	1 vs 2: 0,891 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*
Sector 10	62,99 ± 7,41 (49,10 - 73,50)	61,93 ± 13,55 (6,90 - 87,30)	48,04 ± 12,96 (0,90 - 66,80)	49,40 ± 13,17 (5,20 - 69,40)	40,33 ± 14,94 (2,00 - 67,20)	45,92 ± 14,14 (0,90 - 69,40)	1 vs 2: 0,707 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*
Sector 11	62,99 ± 6,69 (50,70 - 76,40)	62,99 ± 9,81 (28,00 - 81,80)	46,77 ± 12,03 (1,70 - 67,90)	49,51 ± 12,00 (12,20 - 67,30)	39,17 ± 13,23 (1,40 - 59,10)	45,15 ± 13,05 (1,40 - 67,90)	1 vs 2: 0,999 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*

Media ± DE (rango). *p<0,05

Tabla 28. Continuación.

Sector de Hb papilar	Controles (n=30)	HTO (n=30)	Glaucomas incipientes (n=30)	Glaucomas moderados (n=30)	Glaucomas avanzados (n=30)	GPAA (n=90)	P (t Student)
Sector 12	60,64 ± 6,91 (50,30 - 74,40)	60,87 ± 7,90 (45,90 - 83,00)	47,62 ± 9,90 (10,90 - 65,30)	49,78 ± 10,42 (19,90 - 65,70)	39,81 ± 14,58 (3,60 - 60,80)	45,74 ± 12,45 (3,60 - 65,70)	1 vs 2: 0,906 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*
Sector temporal (13,14,15)	62,26 ± 6,61 (49,70 - 74,67)	60,98 ± 10,44 (20,07 - 76,37)	46,85 ± 12,28 (1,97 - 62,90)	48,86 ± 12,28 (8,83 - 65,10)	40,39 ± 13,70 (9,30 - 61,40)	45,27 ± 12,92 (1,97 - 65,10)	1 vs 2: 0,574 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*
Sector 13	62,88 ± 8,26 (46,90 - 78,70)	60,92 ± 13,53 (6,30 - 88,60)	46,60 ± 12,47 (0,90 - 63,40)	49,15 ± 12,80 (4,20 - 69,10)	40,26 ± 13,86 (10,00 - 66,60)	45,34 ± 13,44 (0,90 - 69,10)	1 vs 2: 0,501 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*
Sector 14	63,18 ± 7,00 (50,10 - 77,10)	61,54 ± 11,36 (14,10 - 75,10)	47,15 ± 12,35 (0,90 - 64,10)	48,40 ± 13,46 (4,50 - 66,20)	41,20 ± 12,51 (15,20 - 59,60)	45,59 ± 13,03 (0,90 - 66,20)	1 vs 2: 0,503 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*
Sector 15	60,71 ± 6,58 (49,30 - 72,80)	60,49 ± 8,02 (39,80 - 78,40)	46,80 ± 10,89 (4,10 - 61,60)	48,14 ± 12,31 (11,20 - 62,30)	40,68 ± 14,81 (2,70 - 60,80)	45,20 ± 13,05 (2,70 - 62,30)	1 vs 2: 0,905 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*

Media ± DE (rango). *p<0,05

Tabla 28. Continuación.

Sector de Hb papilar	Controles (n=30)	HTO (n=30)	Glaucomas incipientes (n=30)	Glaucomas moderados (n=30)	Glaucomas avanzados (n=30)	GPAA (n=90)	P (t Student)
Sector temp/sup (16,17,18)	65,11 ± 6,15 (52,13 - 76,90)	63,85 ± 8,27 (37,10 - 77,50)	49,23 ± 12,16 (7,63 - 63,83)	49,68 ± 12,33 (6,37 - 64,17)	42,16 ± 13,46 (12,50 - 63,13)	47,02 ± 12,99 (6,37 - 64,17)	1 vs 2: 0,505 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*
Sector 16	64,54 ± 8,67 (45,20 - 78,70)	62,77 ± 12,29 (10,60 - 81,40)	47,94 ± 13,96 (0,90 - 66,40)	49,14 ± 13,29 (4,20 - 68,00)	41,32 ± 13,15 (9,20 - 66,90)	46,13 ± 13,76 (0,90 - 68,00)	1 vs 2: 0,522 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*
Sector 17	66,70 ± 6,09 (52,90 - 76,10)	65,46 ± 9,33 (33,50 - 79,90)	50,34 ± 13,48 (3,30 - 65,30)	49,67 ± 13,02 (3,80 - 66,70)	42,84 ± 13,34 (16,30 - 66,20)	47,62 ± 13,56 (3,30 - 66,70)	1 vs 2: 0,545 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*
Sector 18	64,08 ± 6,52 (53,50 - 76,00)	63,30 ± 7,67 (47,00 - 76,40)	49,41 ± 10,50 (18,70 - 65,30)	50,23 ± 12,75 (11,10 - 64,40)	42,31 ± 15,38 (3,70 - 64,80)	47,32 ± 13,37 (3,70 - 65,30)	1 vs 2: 0,674 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*
Sector superior (19,20,21)	67,94 ± 6,36 (53,87 - 80,33)	66,20 ± 7,12 (52,70 - 78,23)	52,83 ± 11,54 (23,53 - 72,03)	51,80 ± 12,60 (8,57 - 68,40)	43,57 ± 14,20 (11,97 - 63,73)	49,40 ± 13,35 (8,57 - 72,03)	1 vs 2: 0,324 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*

Media ± DE (rango). *p<0,05

Tabla 28. Continuación.

Sector de Hb papilar	Controles (n=30)	HTO (n=30)	Glaucomas incipientes (n=30)	Glaucomas moderados (n=30)	Glaucomas avanzados (n=30)	GPAA (n=90)	P (t Student)
Sector 19	68,34 ± 8,34 (50,20 - 83,50)	65,92 ± 11,99 (17,50 - 84,90)	51,23 ± 15,38 (2,30 - 74,10)	51,22 ± 14,44 (4,20 - 72,00)	42,85 ± 13,68 (8,30 - 71,60)	48,43 ± 14,89 (2,30 - 74,10)	1 vs 2: 0,368 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*
Sector 20	70,13 ± 6,29 (56,20 - 82,90)	68,98 ± 6,99 (53,90 - 80,80)	54,46 ± 12,47 (21,60 - 74,90)	52,59 ± 13,21 (5,40 - 68,70)	43,67 ± 15,91 (1,40 - 64,90)	50,24 ± 14,57 (1,40 - 74,90)	1 vs 2: 0,507 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*
Sector 21	65,34 ± 7,43 (46,90 - 75,30)	63,71 ± 9,32 (46,60 - 83,30)	52,81 ± 8,86 (36,60 - 69,04)	51,61 ± 12,36 (16,10 - 67,80)	44,19 ± 14,77 (11,40 - 65,80)	49,54 ± 12,69 (11,40 - 69,04)	1 vs 2: 0,456 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*
Sector nasal/sup (22,23,24)	68,48 ± 6,31 (53,57 - 78,63)	67,11 ± 7,74 (50,80 - 80,37)	55,00 ± 10,98 (29,03 - 71,97)	53,97 ± 11,70 (24,67 - 71,27)	46,20 ± 14,55 (9,60 - 67,67)	51,70 ± 12,98 (9,60 - 71,97)	1 vs 2: 0,456 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*

Media ± DE (rango). *p<0,05

Tabla 28. Continuación.

Sector de Hb papilar	Controles (n=30)	HTO (n=30)	Glaucomas incipientes (n=30)	Glaucomas moderados (n=30)	Glaucomas avanzados (n=30)	GPAA (n=90)	P (t Student)
Sector 22	70,61 ± 7,16 (54,20 - 87,70)	68,21 ± 9,60 (47,70 - 84,90)	55,14 ± 14,36 (7,10 - 78,20)	54,49 ± 14,93 (8,20 - 72,00)	46,72 ± 14,76 (3,20 - 71,80)	52,12 ± 15,02 (3,20 - 78,20)	1 vs 2: 0,276 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*
Sector 23	70,18 ± 6,42 (55,30 - 80,10)	69,61 ± 7,71 (51,40 - 81,70)	57,79 ± 10,32 (30,80 - 73,00)	54,97 ± 12,24 (23,40 - 71,90)	46,53 ± 16,49 (3,30 - 67,80)	53,10 ± 13,97 (3,30 - 73,00)	1 vs 2: 0,758 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*
Sector 24	64,66 ± 7,30 (45,90 - 75,30)	63,52 ± 9,43 (44,00 - 83,70)	53,87 ± 8,79 (37,50 - 67,90)	52,45 ± 9,84 (32,90 - 69,90)	45,21 ± 13,88 (16,50 - 65,80)	50,51 ± 11,58 (16,50 - 69,90)	1 vs 2: 0,604 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*
Hb sectores 8 y 20	68,36 ± 6,06 (53,30 - 78,60)	68,31 ± 6,47 (53,20 - 77,90)	53,13 ± 11,27 (19,10 - 68,70)	52,37 ± 12,02 (10,40 - 65,80)	41,88 ± 14,67 (3,30 - 61,90)	49,12 ± 13,61 (3,30 - 68,70)	1 vs 2: 0,981 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*
Hb global	64,20 ± 5,61 (51,40 - 72,90)	63,95 ± 6,50 (49,40 - 74,10)	50,86 ± 9,55 (20,60 - 65,70)	50,74 ± 10,40 (18,70 - 62,90)	42,38 ± 13,65 (8,80 - 59,80)	47,99 ± 11,90 (8,80 - 65,70)	1 vs 2: 0,872 1 vs 3: <0,001* 1 vs 4: <0,001* 1 vs 5: <0,001* 1 vs GPAA: <0,001* 2 vs GPAA: <0,001*

Media ± DE (rango). *p<0,05

Tabla 29. Descenso medio de la hemoglobina papilar (%) en relación al grupo control en cada subgrupo estudiado.

Sector de Hb papilar	HTO	G. Incip.	G. Mod.	G. Avanz.	GPAA
Sector nasal (1,2,3)	1,55	17,75	20,06	31,33	23,05
Sector 1	3,51	21,47	20,13	34,12	25,24
Sector 2	0,94	15,36	20,87	30,57	22,27
Sector 3	0,02	16,22	19,08	29,03	21,44
Sector nasal/inf (4,5,6)	-0,35	19,32	18,51	30,83	22,91
Sector 4	1,03	24,87	19,57	31,93	25,47
Sector 5	-1,58	16,47	18,04	31,80	22,10
Sector 6	-0,49	16,37	17,89	28,86	21,04
Sector inferior (7,8,9)	-0,15	22,18	20,84	36,80	26,61
Sector 7	2,22	26,37	22,54	36,18	28,36
Sector 8	-1,61	22,23	21,67	39,79	27,89
Sector 9	-1,13	17,76	18,14	34,28	23,40
Sector temp/inf (10,11,12)	0,45	23,68	20,33	36,07	26,70
Sector 10	1,68	23,73	21,57	35,97	27,10
Sector 11	0,00	25,75	21,40	37,82	28,32
Sector 12	-0,38	21,47	17,91	34,35	24,57
Sector temporal (13,14,15)	2,06	24,75	21,52	35,13	27,29
Sector 13	3,12	25,89	21,84	37,52	28,42
Sector 14	2,60	25,37	23,39	34,79	27,84
Sector 15	0,36	22,91	20,70	32,99	25,55
Sector temp/sup (16,17,18)	1,94	24,39	23,70	35,25	27,78
Sector 16	2,74	25,72	23,86	35,98	28,52
Sector 17	1,86	24,53	25,53	35,77	28,61
Sector 18	1,22	22,89	21,61	33,97	26,15
Sector superior (19,20,21)	2,56	22,24	23,76	35,87	27,29
Sector 19	3,54	25,04	25,05	37,30	29,13
Sector 20	1,64	22,34	25,01	37,73	28,36
Sector 21	2,49	19,18	21,01	32,37	24,18
Sector nasal/sup (22,23,24)	2,00	19,68	21,19	32,54	24,50
Sector 22	3,40	24,51	22,83	33,83	27,05
Sector 23	0,81	17,65	21,67	33,70	24,34
Sector 24	1,76	16,69	18,88	30,08	21,88
Hb global	0,39	20,78	20,97	33,99	25,25
Hb sectores 8 y 20	0,07	22,28	23,39	38,74	28,15

Destacado en azul aparece el sector individual con mayor reducción porcentual de Hb. Destacado en amarillo aparece el sector agrupado o región con mayor reducción porcentual de Hb.

En todos los grupos el sector individual con mayor cantidad de Hb se ubicó en la región nasal (nasal o nasal/superior). Lo mismo sucedía en el análisis de los sectores agrupados: nasal, nasal inferior o nasal/superior. En cambio, el fenómeno contrario se

RESULTADOS

apreció en los sectores con menor cantidad de Hb, que pertenecieron en todos los grupos diagnósticos a la región temporal, tanto en el caso de los sectores individuales (temporal/inferior o temporal) como en los agrupados (temporal/inferior o temporal).

En la tabla 29 se muestran los porcentajes de descenso en la cantidad de Hb de cada sector papilar (individual y agrupado) de los distintos grupos diagnósticos con relación al grupo control. La cantidad media de Hb papilar se redujo un 25,25% en el grupo GPAA, en comparación con el grupo control. La reducción en los sectores más representativos del meridiano vertical (8 y 20) llegó al 28,15%. El sector individual con la reducción mayor fue el sector 19 (29,13%), que se engloba en el área superior (19, 20, 21), y la región agrupada fue la temporal/superior (27,78%). Como ya se exponía en la tabla 28, no se objetivó un descenso en la cantidad de Hb en el grupo de HTO, existiendo incluso sectores con diferencias negativas con respecto al grupo control (cantidades medias de Hb superiores en HTO).

Tabla 30. Diferencias en la Hb de los diversos anillos papilares dentro de cada uno de los tres estadios de GPAA.

	Hb anillo externo (ext)	Hb anillo intermedio (med)	Hb anillo interno (int)	P (t Student)
G. Incipientes	51,15 ± 8,12 (30,16 - 65,24)	52,90 ± 10,19 (22,26 - 67,31)	50,42 ± 14,12 (2,94 - 67,43)	ext vs int: 0,636 ext vs med: 0,027* int vs med: 0,041*
G. Moderados	50,99 ± 10,04 (26,75 - 63,05)	52,16 ± 11,44 (13,03 - 65,28)	52,10 ± 12,70 (6,84 - 69,21)	ext vs int: 0,442 ext vs med: 0,214 int vs med: 0,921
G. Avanzados	43,04 ± 13,83 (12,81 - 60,99)	43,44 ± 13,99 (7,91 - 61,89)	43,31 ± 13,48 (11,63 - 68,20)	ext vs int: 0,831 ext vs med: 0,568 int vs med: 0,855

Media ± DE (rango). *p<0,05

sultados del análisis de la cantidad de Hb por anillos

papilares concéntricos agrupados. Las únicas diferencias se observaron en el grupo de

glaucomas incipientes entre la cantidad de Hb en el anillo externo y el intermedio ($p=0,027$) y entre el anillo intermedio y el sector interno ($p=0,041$).

En las tablas 31-34 se muestran las diferencias de cantidades de Hb medias entre los tres sectores individuales pequeños que conforman un sector agrupado de Hb, y entre dichos sectores individuales con el propio sector agrupado, en los subgrupos de glaucoma.

Tabla 31. Diferencias en las cantidades de Hb entre los sectores individuales de cada sector radial agrupado en GPAA (*t* Student).

Sector nasal (1,2,3)	p	Sector temp/inf (10,11,12)	p	Sector superior (19,20,21)	p
Hb 1 – Hb 2	0,695	Hb 10 – Hb 11	0,168	Hb 19 – Hb 20	0,001*
Hb 1 – Hb 3	0,025*	Hb 10 – Hb 12	0,832	Hb 19 – Hb 21	0,308
Hb 2 – Hb 3	<0,001*	Hb 11 – Hb 12	0,289	Hb 20 – Hb 21	0,359
Hb 1 – Hb Sector nasal (1,2,3)	0,345	Hb 10 – Hb Sector temp/inf (10,11,12)	0,484	Hb 19 – Hb Sector superior (19,20,21)	0,059
Hb 2 – Hb Sector nasal (1,2,3)	0,010*	Hb 11 – Hb Sector temp/inf (10,11,12)	0,045*	Hb 20 – Hb Sector superior (19,20,21)	0,001*
Hb 3 – Hb Sector nasal (1,2,3)	<0,001*	Hb 12 – Hb Sector temp/inf (10,11,12)	0,771	Hb 21 – Hb Sector superior (19,20,21)	0,823
Sector nasal/inf (4,5,6)		Sector temporal (13,14,15)		Sector nasal/sup (22,23,24)	
Hb 4 – Hb 5	0,246	Hb 13 – Hb 14	0,352	Hb 22 – Hb 23	0,096
Hb 4 – Hb 6	0,368	Hb 13 – Hb 15	0,817	Hb 22 – Hb 24	0,394
Hb 5 – Hb 6	<0,001*	Hb 14 – Hb 15	0,480	Hb 23 – Hb 24	<0,001*
Hb 4 – Hb Sector nasal/inf (4,5,6)	0,961	Hb 13 – Hb Sector temporal (13,14,15)	0,570	Hb 22 – Hb Sector nasal/sup (22,23,24)	0,768
Hb 5 – Hb Sector nasal/inf (4,5,6)	0,002*	Hb 14 – Hb Sector temporal (13,14,15)	0,244	Hb 23 – Hb Sector nasal/sup (22,23,24)	<0,001*
Hb 6 – Hb Sector nasal/inf (4,5,6)	0,032*	Hb 15 – Hb Sector temporal (13,14,15)	0,876	Hb 24 – Hb Sector nasal/sup (22,23,24)	0,029*
Sector inferior (7,8,9)		Sector temp/sup (16,17,18)			
Hb 7 – Hb 8	0,493	Hb 16 – Hb 17	0,006*		
Hb 7 – Hb 9	0,309	Hb 16 – Hb 18	0,206		
Hb 8 – Hb 9	0,349	Hb 17 – Hb 18	0,630		
Hb 7 – Hb Sector inferior (7,8,9)	0,355	Hb 16 – Hb Sector temp/sup (16,17,18)	0,056		
Hb 8 – Hb Sector inferior (7,8,9)	0,898	Hb 17 – Hb Sector temp/sup (16,17,18)	0,009*		
Hb 9 – Hb Sector inferior (7,8,9)	0,295	Hb 18 – Hb Sector temp/sup (16,17,18)	0,554		

*p<0,05

- Número de comparaciones significativas entre sectores individuales de cada cuadrante: 6.
- Número de comparaciones significativas entre sectores individuales no contiguos de cada cuadrante (int.-ext.): 1 (Hb 1 – Hb 3; p=0,025).

Tabla 32. Diferencias en las cantidades de Hb entre los sectores individuales de cada sector radial agrupado en glaucomas incipientes (*t* Student).

Sector nasal (1,2,3)	p	Sector temp/inf (10,11,12)	p	Sector superior (19,20,21)	p
Hb 1 – Hb 2	0,335	Hb 10 – Hb 11	0,111	Hb 19 – Hb 20	0,001*
Hb 1 – Hb 3	0,383	Hb 10 – Hb 12	0,713	Hb 19 – Hb 21	0,452
Hb 2 – Hb 3	<0,001*	Hb 11 – Hb 12	0,357	Hb 20 – Hb 21	0,262
Hb 1 – Hb Sector nasal (1,2,3)	0,946	Hb 10 – Hb Sector temp/inf (10,11,12)	0,333	Hb 19 – Hb Sector superior (19,20,21)	0,100
Hb 2 – Hb Sector nasal (1,2,3)	0,018*	Hb 11 – Hb Sector temp/inf (10,11,12)	0,099	Hb 20 – Hb Sector superior (19,20,21)	<0,001*
Hb 3 – Hb Sector nasal (1,2,3)	0,013*	Hb 12 – Hb Sector temp/inf (10,11,12)	0,825	Hb 21 – Hb Sector superior (19,20,21)	0,982
Sector nasal/inf (4,5,6)		Sector temporal (13,14,15)		Sector nasal/sup (22,23,24)	
Hb 4 – Hb 5	0,124	Hb 13 – Hb 14	0,298	Hb 22 – Hb 23	0,067
Hb 4 – Hb 6	0,703	Hb 13 – Hb 15	0,855	Hb 22 – Hb 24	0,823
Hb 5 – Hb 6	<0,001*	Hb 14 – Hb 15	0,664	Hb 23 – Hb 24	0,001*
Hb 4 – Hb Sector nasal/inf (4,5,6)	0,344	Hb 13 – Hb Sector temporal (13,14,15)	0,604	Hb 22 – Hb nasal/sup (22,23,24)	0,298
Hb 5 – Hb Sector nasal/inf (4,5,6)	0,007*	Hb 14 – Hb Sector temporal (13,14,15)	0,324	Hb 23 – Hb Sector nasal/sup (22,23,24)	0,003*
Hb 6 – Hb Sector nasal/inf (4,5,6)	0,549	Hb 15 – Hb Sector temporal (13,14,15)	0,925	Hb 24 – Hb Sector nasal/sup (22,23,24)	0,279
Sector inferior (7,8,9)		Sector temp/sup (16,17,18)			
Hb 7 – Hb 8	0,100	Hb 16 – Hb 17	0,002*		
Hb 7 – Hb 9	0,172	Hb 16 – Hb 18	0,357		
Hb 8 – Hb 9	0,728	Hb 17 – Hb 18	0,429		
Hb 7 – Hb Sector inferior (7,8,9)	0,127	Hb 16 – Hb Sector temp/sup (16,17,18)	0,083		
Hb 8 – Hb Sector inferior (7,8,9)	0,170	Hb 17 – Hb Sector temp/sup (16,17,18)	0,005*		
Hb 9 – Hb Sector inferior (7,8,9)	0,274	Hb 18 – Hb Sector temp/sup (16,17,18)	0,839		

*p<0,05

- Número de comparaciones significativas entre sectores individuales de cada cuadrante: 5.
- Número de comparaciones significativas entre sectores individuales no contiguos de cada cuadrante (int.-ext.): 0.

Tabla 33. Diferencias en las cantidades de Hb entre los sectores individuales de cada sector radial agrupado en glaucomas moderados (t Student).

sector nasal (1,2,3)	p	sector temp/inf (10,11,12)	p	sector superior (19,20,21)	p
Hb 1 – Hb 2	0,074	Hb 10 – Hb 11	0,884	Hb 19 – Hb 20	0,106
Hb 1 – Hb 3	0,001*	Hb 10 – Hb 12	0,833	Hb 19 – Hb 21	0,839
Hb 2 – Hb 3	<0,001*	Hb 11 – Hb 12	0,820	Hb 20 – Hb 21	0,455
Hb 1 – Hb sector nasal (1,2,3)	0,006*	Hb 10 – Hb sector temp/inf (10,11,12)	0,845	Hb 19 – Hb sector superior (19,20,21)	0,513
Hb 2 – Hb sector nasal (1,2,3)	0,607	Hb 11 – Hb sector temp/inf (10,11,12)	0,858	Hb 20 – Hb sector superior (19,20,21)	0,025*
Hb 3 – Hb sector nasal (1,2,3)	<0,001*	Hb 12 – Hb sector temp/inf (10,11,12)	0,826	Hb 21 – Hb sector superior (19,20,21)	0,855
sector nasal/inf (4,5,6)		sector temporal (13,14,15)		sector nasal/sup (22,23,24)	
Hb 4 – Hb 5	0,933	Hb 13 – Hb 14	0,377	Hb 22 – Hb 23	0,683
Hb 4 – Hb 6	0,093	Hb 13 – Hb 15	0,520	Hb 22 – Hb 24	0,288
Hb 5 – Hb 6	0,014*	Hb 14 – Hb 15	0,822	Hb 23 – Hb 24	0,021*
Hb 4 – Hb sector nasal/inf (4,5,6)	0,270	Hb 13 – Hb sector temporal (13,14,15)	0,433	Hb 22 – Hb nasal/sup (22,23,24)	0,602
Hb 5 – Hb sector nasal/inf (4,5,6)	0,028*	Hb 14 – Hb sector temporal (13,14,15)	0,705	Hb 23 – Hb sector nasal/sup (22,23,24)	0,013*
Hb 6 – Hb sector nasal/inf (4,5,6)	0,036*	Hb 15 – Hb sector temporal (13,14,15)	0,629	Hb 24 – Hb sector nasal/sup (22,23,24)	0,115
sector inferior (7,8,9)		sector temp/sup (16,17,18)			
Hb 7 – Hb 8	0,358	Hb 16 – Hb 17	0,499		
Hb 7 – Hb 9	0,737	Hb 16 – Hb 18	0,540		
Hb 8 – Hb 9	0,902	Hb 17 – Hb 18	0,656		
Hb 7 – Hb sector inferior (7,8,9)	0,587	Hb 16 – Hb sector temp/sup (16,17,18)	0,509		
Hb 8 – Hb sector inferior (7,8,9)	0,406	Hb 17 – Hb sector temp/sup (16,17,18)	0,988		
Hb 9 – Hb sector inferior (7,8,9)	0,879	Hb 18 – Hb sector temp/sup (16,17,18)	0,579		

*p<0,05

- Número de comparaciones significativas entre sectores individuales de cada cuadrante: 4.
- Número de comparaciones significativas entre sectores individuales no contiguos de cada cuadrante (int.-ext.): 1 (Hb 1 – Hb 3; p=0,001).

Tabla 34. Diferencias en las cantidades de Hb entre los sectores individuales de cada sector radial agrupado en glaucomas avanzados (*t* Student).

Sector nasal (1,2,3)	p	Sector temp/inf (10,11,12)	p	Sector superior (19,20,21)	p
Hb 1 – Hb 2	0,676	Hb 10 – Hb 11	0,367	Hb 19 – Hb 20	0,442
Hb 1 – Hb 3	0,573	Hb 10 – Hb 12	0,754	Hb 19 – Hb 21	0,418
Hb 2 – Hb 3	0,013*	Hb 11 – Hb 12	0,422	Hb 20 – Hb 21	0,676
Hb 1 – Hb Sector nasal (1,2,3)	0,945	Hb 10 – Hb Sector temp/inf (10,11,12)	0,556	Hb 19 – Hb Sector superior (19,20,21)	0,386
Hb 2 – Hb Sector nasal (1,2,3)	0,231	Hb 11 – Hb Sector temp/inf (10,11,12)	0,187	Hb 20 – Hb Sector superior (19,20,21)	0,851
Hb 3 – Hb Sector nasal (1,2,3)	0,170	Hb 12 – Hb Sector temp/inf (10,11,12)	0,955	Hb 21 – Hb Sector superior (19,20,21)	0,495
Sector nasal/inf (4,5,6)		Sector temporal (13,14,15)		Sector nasal/sup (22,23,24)	
Hb 4 – Hb 5	0,629	Hb 13 – Hb 14	0,222	Hb 22 – Hb 23	0,838
Hb 4 – Hb 6	0,331	Hb 13 – Hb 15	0,393	Hb 22 – Hb 24	0,330
Hb 5 – Hb 6	0,333	Hb 14 – Hb 15	0,528	Hb 23 – Hb 24	0,294
Hb 4 – Hb Sector nasal/inf (4,5,6)	0,426	Hb 13 – Hb Sector temporal (13,14,15)	0,284	Hb 22 – Hb nasal/sup (22,23,24)	0,447
Hb 5 – Hb Sector nasal/inf (4,5,6)	0,843	Hb 14 – Hb Sector temporal (13,14,15)	0,203	Hb 23 – Hb Sector nasal/sup (22,23,24)	0,480
Hb 6 – Hb Sector nasal/inf (4,5,6)	0,282	Hb 15 – Hb Sector temporal (13,14,15)	0,675	Hb 24 – Hb Sector nasal/sup (22,23,24)	0,287
Sector inferior (7,8,9)		Sector temp/sup (16,17,18)			
Hb 7 – Hb 8	0,038*	Hb 16 – Hb 17	0,198		
Hb 7 – Hb 9	0,687	Hb 16 – Hb 18	0,527		
Hb 8 – Hb 9	0,092	Hb 17 – Hb 18	0,518		
Hb 7 – Hb sector inferior (7,8,9)	0,231	Hb 16 – Hb sector temp/sup (16,17,18)	0,344		
Hb 8 – Hb sector inferior (7,8,9)	0,008*	Hb 17 – Hb sector temp/sup (16,17,18)	0,112		
Hb 9 – Hb sector inferior (7,8,9)	0,629	Hb 18 – Hb sector temp/sup (16,17,18)	0,833		

*p<0,05

- Número de comparaciones significativas entre sectores individuales de cada cuadrante: 2.
- Número de comparaciones significativas entre sectores individuales no contiguos de cada cuadrante (int.-ext.): 0.

5.3. ANÁLISIS FACTORIAL EN LA PERIMETRÍA AUTOMATIZADA

En la figura 43 se muestra el gráfico con la numeración de los puntos del campo visual. Para facilitar el análisis estadístico y homogeneizar los datos obtenidos a partir de las perimetrías todos los datos de éstas fueron convertidos a datos de ojos derechos. Las tablas 35 y 36 muestran la sensibilidad umbral media de cada punto en la muestra total y en GPAA, respectivamente.

Tabla 35. Valores de sensibilidad media (dB) de cada punto del campo visual en la muestra total.

	SM					SM			
	Media	DE	Máximo	Mínimo		Media	DE	Máximo	Mínimo
Punto 1	16,67	8,93	28,00	0,00	Punto 30	24,15	7,77	33,00	0,00
Punto 2	17,17	8,33	28,00	0,00	Punto 31	25,36	7,32	33,00	0,00
Punto 3	15,73	9,66	27,00	0,00	Punto 32	26,19	6,40	34,00	0,00
Punto 4	17,09	9,21	28,00	0,00	Punto 33	24,49	6,79	33,00	0,00
Punto 5	17,29	8,88	28,00	0,00	Punto 34	18,55	9,71	30,00	0,00
Punto 6	17,41	8,69	29,00	0,00	Punto 35	19,82	9,49	31,00	0,00
Punto 7	17,31	8,20	28,00	0,00	Punto 36	21,27	9,21	31,00	0,00
Punto 8	17,61	7,86	28,00	0,00	Punto 37	24,47	7,69	33,00	0,00
Punto 9	16,79	9,55	29,00	0,00	Punto 38	25,46	6,88	33,00	0,00
Punto 10	18,60	9,66	30,00	0,00	Punto 39	21,99	7,04	31,00	0,00
Punto 11	18,86	9,28	30,00	0,00	Punto 40	22,02	8,87	31,00	0,00
Punto 12	18,23	9,42	30,00	0,00	Punto 41	22,33	8,21	32,00	0,00
Punto 13	18,33	8,98	30,00	0,00	Punto 42	23,15	7,54	32,00	0,00
Punto 14	18,98	7,54	30,00	0,00	Punto 43	22,59	7,98	36,00	0,00
Punto 15	20,83	9,71	31,00	0,00	Punto 44	21,39	7,11	30,00	0,00
Punto 16	22,38	8,91	33,00	0,00	Punto 45	18,40	8,75	30,00	0,00
Punto 17	22,88	7,46	33,00	0,00	Punto 46	20,35	8,39	30,00	0,00
Punto 18	20,74	8,98	31,00	0,00	Punto 47	20,61	8,42	30,00	0,00
Punto 19	20,36	6,90	30,00	0,00	Punto 48	21,57	8,11	30,00	0,00
Punto 20	15,55	10,08	30,00	5,00	Punto 49	20,87	7,93	30,00	0,00
Punto 21	18,21	10,45	30,00	0,00	Punto 50	20,51	7,54	30,00	0,00
Punto 22	19,70	10,11	31,00	0,40	Punto 51	17,43	8,56	28,00	0,00
Punto 23	23,37	8,81	32,00	0,00	Punto 52	18,53	8,35	29,00	0,00
Punto 24	24,24	7,16	32,00	0,00	Punto 53	19,35	8,57	29,00	0,00
Punto 25	21,06	7,11	31,00	0,00	Punto 54	20,57	8,09	29,00	0,00
Punto 26	22,83	8,73	33,00	0,00	Punto 55	20,02	8,28	30,00	0,00
Punto 27	23,95	8,57	33,00	0,00	Punto 56	18,95	8,58	30,00	0,00
Punto 28	25,39	6,77	33,00	0,10	Punto 57	18,85	8,25	28,00	0,00
Punto 29	23,57	7,30	33,00	0,00	Punto 58	19,85	8,16	30,00	0,00
					Punto 59	25,98	6,70	34,00	0,00

Sombreado en verde se encuentran los puntos con mayor sensibilidad media.

Tabla 36. Valores de sensibilidad media (dB) de cada punto del campo visual en GPAA.

	SM					SM			
	Media	DE	Máximo	Mínimo		Media	DE	Máximo	Mínimo
Punto 1	11,43	7,77	26,00	0,00	Punto 30	20,61	8,13	31,00	0,00
Punto 2	12,81	7,87	27,00	0,00	Punto 31	22,42	8,09	31,00	0,00
Punto 3	10,18	8,69	24,00	0,00	Punto 32	23,60	6,95	33,00	0,00
Punto 4	11,97	8,38	27,00	0,00	Punto 33	21,26	6,79	31,00	0,00
Punto 5	12,30	8,09	26,00	0,00	Punto 34	13,28	9,19	28,00	0,00
Punto 6	12,90	8,35	26,00	0,00	Punto 35	14,84	9,27	29,00	0,00
Punto 7	13,17	7,94	28,00	0,00	Punto 36	16,53	9,04	30,00	0,00
Punto 8	13,78	7,84	27,00	0,00	Punto 37	21,13	8,25	31,00	0,00
Punto 9	11,43	8,59	27,00	0,00	Punto 38	22,98	7,20	31,00	0,00
Punto 10	13,56	9,42	29,00	0,00	Punto 39	18,73	7,26	31,00	0,00
Punto 11	13,90	8,80	27,00	0,00	Punto 40	17,98	9,39	29,00	0,00
Punto 12	13,04	8,62	29,00	0,00	Punto 41	18,48	8,41	29,00	0,00
Punto 13	13,69	8,57	27,00	0,00	Punto 42	19,62	7,48	31,00	0,00
Punto 14	15,27	7,30	27,00	0,00	Punto 43	18,81	8,21	31,00	0,00
Punto 15	16,20	10,12	28,00	0,00	Punto 44	18,09	7,23	30,00	0,00
Punto 16	18,08	9,14	31,00	0,00	Punto 45	13,99	8,49	28,00	0,00
Punto 17	19,42	7,73	30,00	0,00	Punto 46	16,38	8,67	30,00	0,00
Punto 18	16,19	8,96	31,00	0,00	Punto 47	16,76	8,63	28,00	0,00
Punto 19	17,23	7,02	29,00	0,00	Punto 48	17,52	8,05	30,00	0,00
Punto 20	11,68	8,99	28,00	0,00	Punto 49	16,88	7,92	28,00	0,00
Punto 21	12,29	9,59	29,00	0,00	Punto 50	16,71	7,22	30,00	0,00
Punto 22	14,29	9,67	30,00	0,00	Punto 51	13,06	8,44	27,00	0,00
Punto 23	19,42	9,40	31,00	0,00	Punto 52	14,44	8,24	28,00	0,00
Punto 24	21,18	7,67	32,00	0,00	Punto 53	15,42	8,82	28,00	0,00
Punto 25	17,97	7,16	30,00	0,00	Punto 54	16,84	8,39	28,00	0,00
Punto 26	18,82	9,14	30,00	0,00	Punto 55	15,86	8,12	28,00	0,00
Punto 27	20,20	9,26	31,00	0,00	Punto 56	14,58	8,35	29,00	0,00
Punto 28	22,68	7,46	31,00	0,00	Punto 57	14,96	8,43	27,00	0,00
Punto 29	19,87	7,06	30,00	0,00	Punto 58	15,79	8,18	27,00	0,00
					Punto 59	23,13	6,94	33,00	0,00

Sombreado en verde se encuentran los puntos con mayor sensibilidad media.

El estadístico KMO aplicado a los valores umbral en escala lineal de la perimetría dio un resultado de 0,926 ($p < 0,001$) para el análisis factorial de los puntos del hemisferio superior y un valor de 0,919 ($p < 0,001$) para el análisis factorial de los puntos del hemisferio inferior. A pesar de haber fijado el número máximo de factores en 6 por hemisferio, el análisis factorial determinó 4 factores o regiones del campo visual para el hemisferio superior y 6 factores o regiones para el hemisferio inferior. Asignó a cada uno de los 59 puntos umbral su región correspondiente del CV (Fig. 55). La

RESULTADOS

varianza total acumulada que fue explicada con los 4 factores procedentes del análisis factorial fue de 90,28% para el hemicampo superior y la varianza total acumulada que fue explicada con los 6 factores del hemicampo inferior fue 92,42%.

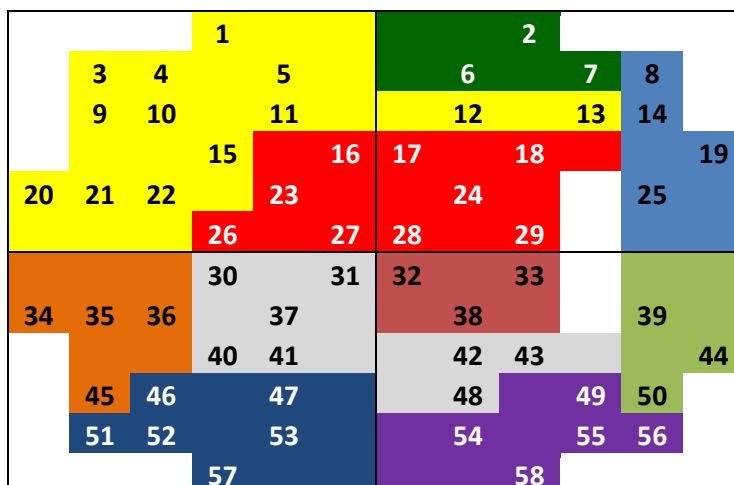


Figura 55. Regiones de puntos en los que el análisis factorial dividió el campo visual. 4 regiones para el hemicampo superior (definidas por los factores 1, 2, 3 y 4 respectivamente) y 6 regiones para el hemicampo inferior (definidas por los factores 1, 2, 3, 4, 5 y 6 respectivamente), en el total de la muestra.

Se utilizó el mapa que incluía a la totalidad de la muestra estudiada dado que era el que mejor índice KMO obtenía y abarcaba el 94-95% de la población.

Para el **hemicampo superior**, el análisis factorial reveló una matriz rotacional de componentes con 4 regiones del campo visual (Tabla 37). El **factor 1** comprendió los siguientes puntos: 1, 3, 4, 5, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 20, 21 y 22; el **factor 2** comprendió los puntos 16, 17, 18, 23, 24, 26, 27, 28 y 29; el **factor 3** incluyó los puntos 8, 14, 19 y 25; y el **factor 4** estaba formado por los puntos 2, 6 y 7 (Fig. 55).

Tabla 37. Componentes de la matriz rotacional para los puntos del hemicampo superior analizando los valores absolutos de umbral en apostilbios sin tener en cuenta el punto central, en el total de la muestra.

	Componente					
	1	2	3	4	5	6
Punto 1	0,721	0,306	0,339	0,439	0,018	-0,089
Punto 2	0,427	0,293	0,342	0,731	0,116	-0,013
Punto 3	0,813	0,300	0,313	0,277	0,012	0,052
Punto 4	0,765	0,336	0,320	0,367	0,037	-0,104
Punto 5	0,635	0,354	0,352	0,499	0,062	-0,141
Punto 6	0,507	0,269	0,208	0,713	0,083	0,051
Punto 7	0,457	0,298	0,465	0,626	0,177	0,074
Punto 8	0,294	0,261	0,652	0,511	0,182	0,155
Punto 9	0,850	0,324	0,233	0,244	0,049	0,086
Punto 10	0,790	0,376	0,241	0,300	0,170	-0,050
Punto 11	0,665	0,377	0,314	0,408	0,201	-0,104
Punto 12	0,551	0,454	0,292	0,513	0,083	0,257
Punto 13	0,486	0,449	0,417	0,455	0,045	0,311
Punto 14	0,294	0,329	0,725	0,410	0,142	0,196
Punto 15	0,640	0,485	0,206	0,304	0,374	0,010
Punto 16	0,550	0,620	0,224	0,272	0,414	0,017
Punto 17	0,364	0,819	0,281	0,286	0,062	0,089
Punto 18	0,470	0,637	0,222	0,400	0,057	0,301
Punto 19	0,250	0,225	0,887	0,189	0,088	0,008
Punto 20	0,769	0,354	0,265	0,227	0,158	0,273
Punto 21	0,789	0,342	0,232	0,227	0,185	0,234
Punto 22	0,734	0,423	0,232	0,258	0,313	0,140
Punto 23	0,495	0,656	0,206	0,258	0,420	-0,003
Punto 24	0,319	0,862	0,260	0,176	0,036	0,089
Punto 25	0,279	0,308	0,844	0,112	0,000	-0,066
Punto 26	0,546	0,637	0,219	0,233	0,414	0,042
Punto 27	0,447	0,670	0,213	0,157	0,414	0,077
Punto 28	0,204	0,847	0,296	0,187	0,039	-0,181
Punto 29	0,387	0,801	0,295	0,247	0,023	0,140

El factor (columnas) con mayor carga sobre la variable (filas) se encuentra remarcado en negrita.

La matriz rotacional de componentes para el **hemisferio inferior**, mostró 6 regiones del campo visual (Tabla 38). El **factor 1** comprendió los puntos 30, 31, 37, 40, 41, 42, 43 y 48; el **factor 2** incluyó los puntos 49, 54, 55, 56 y 58; el **factor 3** comprendió los puntos 34, 35, 36 y 45; el **factor 4** estaba formado por los puntos 46, 47, 51, 52, 53 y 57; el **factor 5** comprendió los puntos 39, 44 y 50 ; y el **factor 6** comprendió los puntos 32, 33 y 38 (Fig. 55).

Tabla 38. Componentes de la matriz rotacional para los puntos del hemicampo inferior analizando los valores absolutos de umbral en apostilbios sin tener en cuenta el punto central, en el total de la muestra.

	Componente					
	1	2	3	4	5	6
Punto 30	0,741	0,239	0,357	0,253	0,161	0,356
Punto 31	0,613	0,248	0,258	0,142	0,147	0,541
Punto 32	0,347	0,179	0,271	0,192	0,249	0,733
Punto 33	0,521	0,269	0,240	0,201	0,342	0,607
Punto 34	0,356	0,282	0,751	0,237	0,250	0,230
Punto 35	0,411	0,295	0,743	0,264	0,198	0,222
Punto 36	0,585	0,298	0,599	0,301	0,170	0,216
Punto 37	0,791	0,222	0,286	0,245	0,136	0,303
Punto 38	0,361	0,166	0,136	0,207	0,257	0,789
Punto 39	0,244	0,132	0,163	0,187	0,850	0,276
Punto 40	0,706	0,220	0,408	0,331	0,200	0,253
Punto 41	0,700	0,262	0,338	0,411	0,199	0,279
Punto 42	0,597	0,385	0,207	0,255	0,289	0,455
Punto 43	0,655	0,339	0,188	0,204	0,317	0,410
Punto 44	0,090	0,357	0,184	0,232	0,808	0,217
Punto 45	0,337	0,288	0,656	0,442	0,258	0,233
Punto 46	0,427	0,274	0,481	0,528	0,258	0,216
Punto 47	0,537	0,319	0,349	0,566	0,234	0,238
Punto 48	0,551	0,545	0,255	0,268	0,317	0,291
Punto 49	0,542	0,543	0,270	0,260	0,350	0,256
Punto 50	0,273	0,498	0,247	0,238	0,684	0,197
Punto 51	0,270	0,318	0,476	0,578	0,326	0,232
Punto 52	0,344	0,368	0,352	0,672	0,276	0,205
Punto 53	0,354	0,444	0,231	0,638	0,287	0,215
Punto 54	0,332	0,682	0,305	0,364	0,240	0,256
Punto 55	0,315	0,710	0,308	0,328	0,302	0,214
Punto 56	0,233	0,649	0,242	0,242	0,548	0,129
Punto 57	0,303	0,434	0,287	0,662	0,306	0,254
Punto 58	0,287	0,716	0,282	0,361	0,303	0,212

El factor (columnas) con mayor carga sobre la variable (filas) se encuentra remarcado en negrita.

5.4. ESTUDIO DE CORRELACIÓN

5.4.1. CORRELACIONES GLOBALES

No se observaron variaciones en la cantidad relativa de Hb en relación con la edad en las papilas de los sujetos sanos ($R^2=0,002$) (Fig. 56A) ni en el total de la muestra ($R^2=0,003$) (Fig. 56B). Tampoco se hallaron variaciones con la edad en el análisis de la Hb en el anillo externo ($R^2<0,001$) (Fig. 56C).

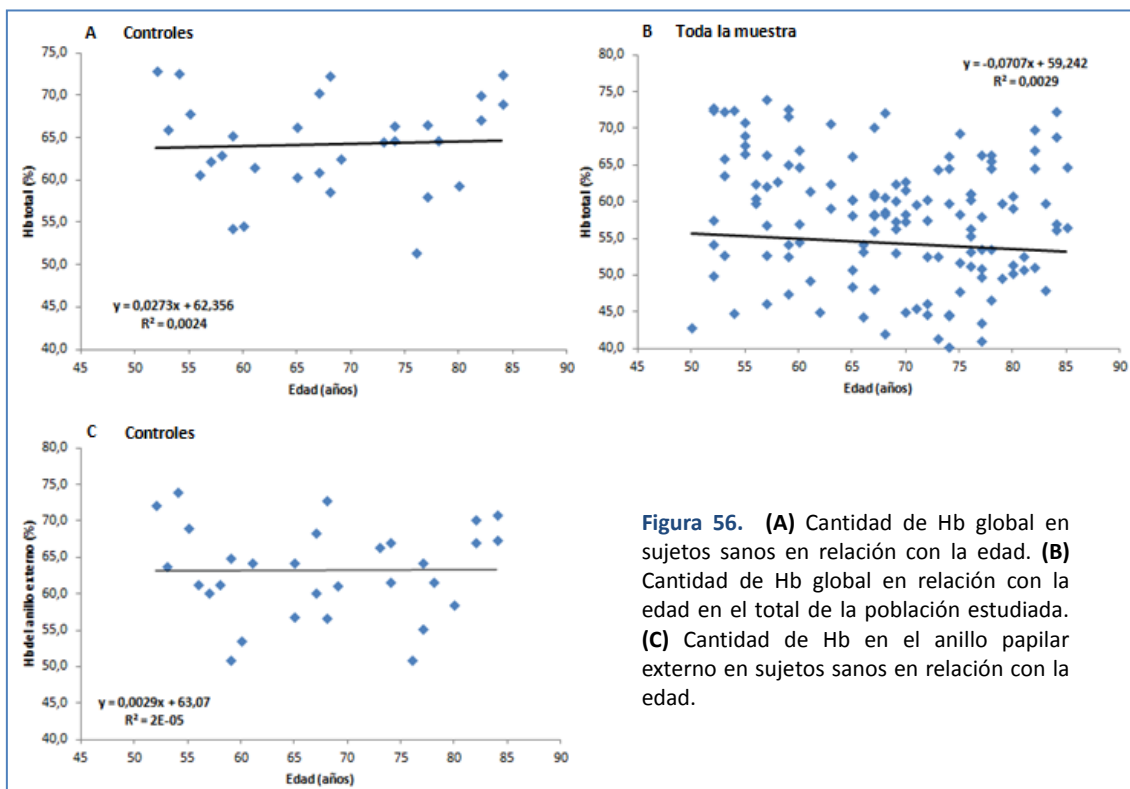


Figura 56. (A) Cantidad de Hb global en sujetos sanos en relación con la edad. (B) Cantidad de Hb global en relación con la edad en el total de la población estudiada. (C) Cantidad de Hb en el anillo papilar externo en sujetos sanos en relación con la edad.

Igualmente, no se observaron variaciones en DM en relación con la edad en el total de la población estudiada: $R^2=0,004$ (Fig. 57).

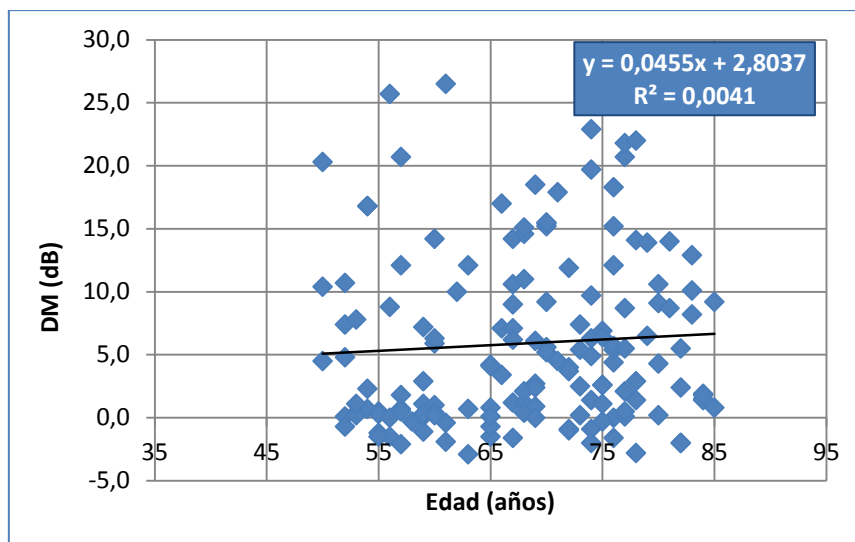


Figura 57. Relación entre DM y edad en la muestra global.

La asociación entre DM y GDF se describía mejor con un polinomio de segundo orden ($y = -0,001x^2 - 0,18x + 4,36$; $R^2 = 0,492$) que con una ecuación lineal ($y = -0,15x + 4,46$; $R^2 = 0,482$) en la muestra global (Fig. 58A), y el grupo GPAA (ecuación curvilínea: $y = -0,001x^2 - 0,15x + 6,46$; $R^2 = 0,192$; ecuación lineal: $y = -0,10x + 6,98$; $R^2 = 0,184$) (Fig. 58B). El análisis de regresión lineal mostró que la reducción respectiva de GDF por cada dB de incremento de DM fue 0,01% en los glaucomas incipientes (Fig. 58C) y moderados (Fig. 58D) y 0,04% en los avanzados (Fig. 58E).

La asociación entre DM y la cantidad de Hb total se describía ligeramente mejor con un polinomio de segundo orden ($y = -0,004x^2 - 0,06x + 15,41$; $R^2 = 0,399$) que con una ecuación lineal ($y = -0,33x + 23,90$; $R^2 = 0,378$) en la muestra global (Fig. 59A), y el grupo GPAA (ecuación curvilínea: $y = -0,001x^2 - 0,05x + 15,99$; $R^2 = 0,121$; ecuación lineal: $y = -0,18x + 18,35$; $R^2 = 0,119$) (Fig. 59B). El análisis de regresión lineal mostró que la reducción respectiva de Hb por cada dB de incremento de DM fue 0,02% en los glaucomas incipientes (Fig. 59C), 0,03% en los moderados (Fig. 59D) y 0,08% en los avanzados (Fig. 59E).

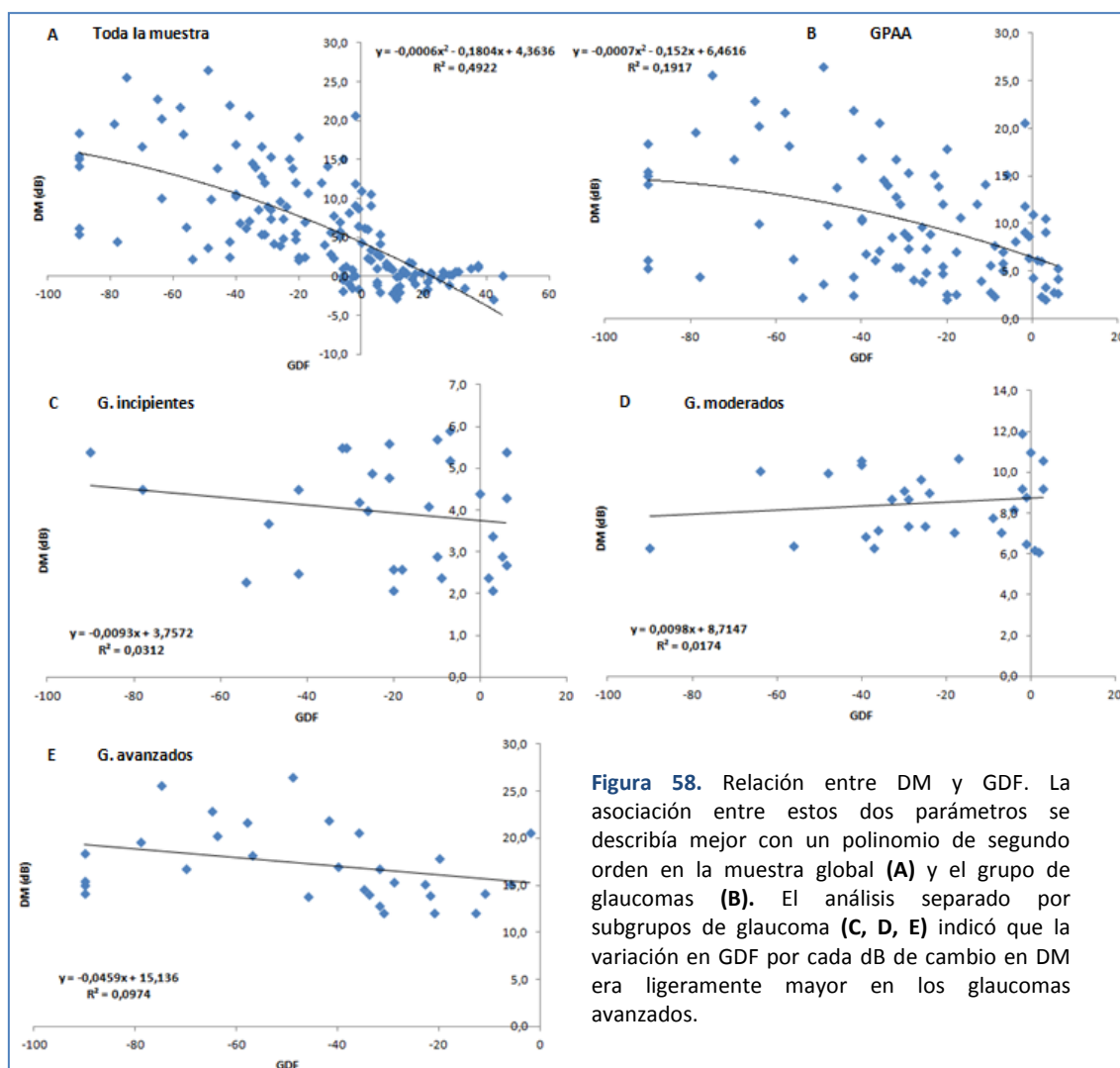


Figura 58. Relación entre DM y GDF. La asociación entre estos dos parámetros se describía mejor con un polinomio de segundo orden en la muestra global (A) y el grupo de glaucomas (B). El análisis separado por subgrupos de glaucoma (C, D, E) indicó que la variación en GDF por cada dB de cambio en DM era ligeramente mayor en los glaucomas avanzados.

La relación entre DM y la cantidad de Hb en los sectores verticales del ANR (Fig. 60) se ajustaba mejor a una ecuación curvilínea ($y = -0,004x^2 + 0,11x + 14,22$; $R^2 = 0,452$) que a una lineal ($y = -0,18x + 18,80$; $R^2 = 0,119$).

Las correlaciones de PIO y PPO con los parámetros globales de los demás métodos diagnósticos, en la muestra global y en el grupo de GPAA, se muestran en las tablas 39 y 40, respectivamente.

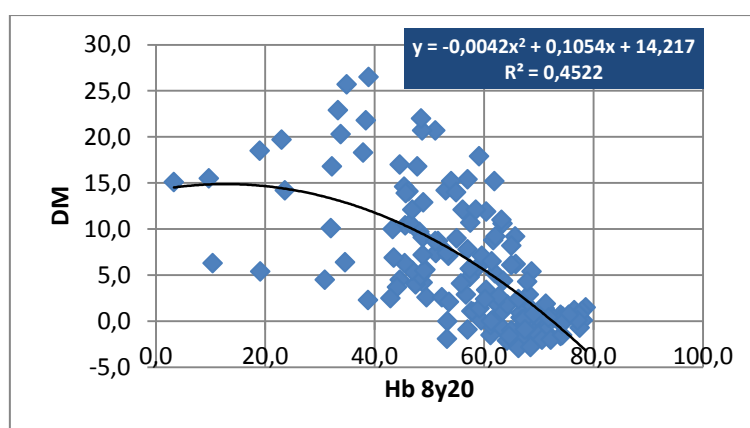
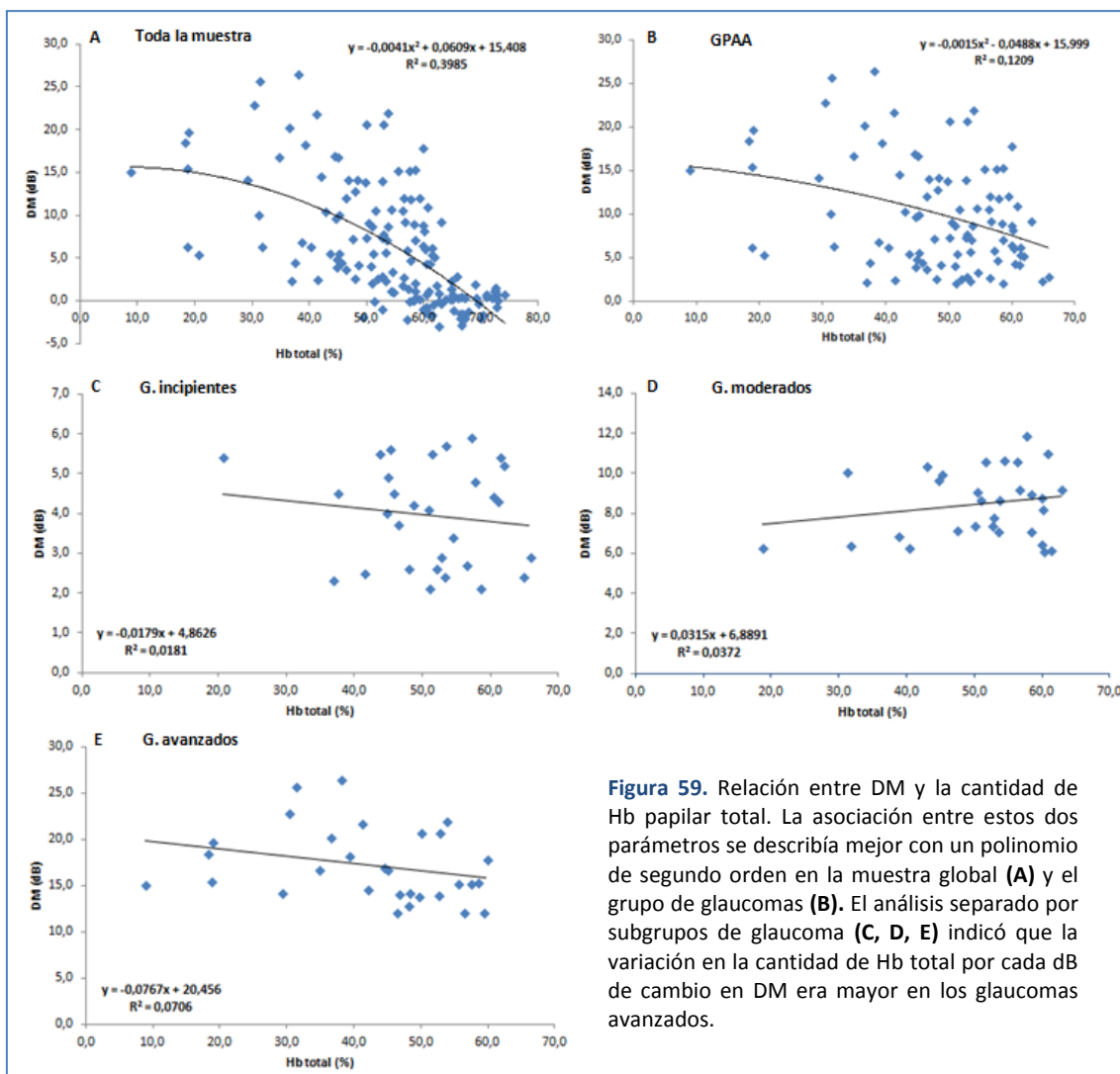


Tabla 39. Coeficientes de correlación entre los parámetros globales estudiados en toda la muestra.

	Colorimetría				CV	HRT							OCT
	GDF	C/D	Hb 8y20	Hb total	DM	Área disco	Área ANR	Área E/P	Área ANR/P	Volum. ANR	E/P vert.	GPS	CFNR
PIO	0,13	-0,13	0,11	0,12	-0,17*	0,04	0,09	-0,09	0,08	0,12	-0,17*	-0,15	0,23**
PPO	-0,16	0,15	-0,15	-0,16*	0,26*	-0,03	-0,10	0,08	-0,07	-0,10	0,10	0,18*	-0,24**

*p<0,05; **p<0,01

Tabla 40. Coeficientes de correlación entre los parámetros globales estudiados en el grupo GPAA.

	Colorimetría				CV	HRT							OCT
	GDF	C/D	Hb 8y20	Hb total	DM	Área disco	Área ANR	Área E/P	Área ANR/P	Volum. ANR	E/P vert.	GPS	CFNR OCT
PIO	0,06	-0,06	0,06	0,04	-0,07	-0,03	0,09	-0,15	0,13	0,10	-0,21*	-0,19	0,16
PPO	-0,15	0,13	-0,13	-0,11	0,25*	0,11	-0,10	0,21*	-0,17	-0,15	0,17	0,26*	-0,23*

*p<0,05; **p<0,01

En el análisis de correlaciones de Spearman del grupo de GPAA (Tabla 40), la PPO no se correlacionaba con ninguno de los parámetros globales de Laguna ON_hE ni con ninguno de los sectores papilares de Hb establecidos por el dispositivo. En cambio, sí resultó significativa la asociación con DM ($r=0,25$; $p=0,017$), con GPS de HRT-III ($r=0,26$; $p=0,014$) y con el espesor de la CFNR de OCT ($r=0,23$; $p=0,027$). En la muestra global (Tabla 39), en cambio, la Hb total medida con la colorimetría sí mostró correlación débil significativa con la PPO ($r=-0,16$; $p=0,050$). Fueron igualmente significativas las asociaciones con DM ($r=0,26$; $p=0,001$), con GPS de HRT-III ($r=0,18$; $p=0,024$) y con el espesor de la CFNR de OCT ($r=0,24$; $p=0,003$).

Las tablas 41 y 42 muestran las correlaciones entre los parámetros globales de todos los métodos diagnósticos estudiados en este trabajo en el total de la muestra y en el grupo GPAA, respectivamente.

Tabla 41. Coeficientes de correlación entre los parámetros globales estudiados en la población total (Spearman).

		Colorimetría				CV			HRT						
		GDF	C/D	Hb 8y20	Hb total	DM	LV	SM	Área disco	Área ANR	Área E/P	Área ANR/P	Volum. ANR	E/P vert.	GPS
Colorimetría	C/D	-0,99**													
	Hb 8y20	0,97**	-0,94**												
	Hb total	0,93**	-0,88**	0,97**											
CV	DM	-0,75**	0,73**	-0,71**	-0,67**										
	LV	-0,65**	0,64**	-0,60**	-0,57**	0,87**									
	SM	0,75**	-0,73**	0,71**	0,68**	-0,99**	-0,85**								
HRT	Área disco	-0,09	0,08	-0,09	-0,08	0,06	0,01	-0,06							
	Área ANR	0,46**	-0,47**	0,45**	0,39**	-0,42**	-0,37**	0,43**	0,23**						
	Área E/P	-0,47**	0,47**	-0,47**	-0,41**	0,42**	0,33**	-0,42**	0,43**	-0,65**					
	Área ANR/P	0,50**	-0,50**	0,49**	0,42**	-0,42**	-0,33**	0,42**	-0,37**	0,75**	-0,92**				
	Volum. ANR	0,36**	-0,36**	0,37**	0,31**	-0,37**	-0,30**	0,36**	0,04	0,85**	-0,69**	0,80**			
	E/P vert.	-0,58**	0,58**	-0,58**	-0,52**	0,52**	0,41**	-0,51**	0,35**	-0,62**	0,84**	-0,83**	-0,63**		
	GPS	-0,59**	0,58**	-0,55**	-0,51**	0,56**	0,47**	-0,55**	0,31**	-0,44**	0,60**	-0,59**	-0,41**	0,61**	
OCT	CFNR	0,63**	-0,63**	0,62**	0,55**	-0,71*	-0,61**	0,70**	-0,03	0,45**	-0,45**	0,42**	0,41**	-0,49**	-0,56**

Marcadas en amarillo aparecen las correlaciones entre diferentes dispositivos iguales o mayores a 0,60.

** p< 0,01.

Tabla 42. Coeficientes de correlación entre los parámetros globales estudiados en el grupo GPAA (Spearman).

		Colorimetría				CV			HRT						
		GDF	C/D	Hb 8y20	Hb total	DM	LV	SM	Área disco	Área ANR	Área E/P	Área ANR/P	Volum. ANR	E/P vert.	GPS
Colorimetría	C/D	-0,99**													
	Hb 8y20	0,96**	-0,92**												
	Hb total	0,88**	-0,81**	0,96**											
CV	DM	-0,41**	0,43**	-0,36**	-0,28**										
	LV	-0,10	0,13	-0,03	0,02	0,56*									
	SM	0,39**	-0,41**	0,33**	0,26*	-0,10**	-0,38*								
HRT	Área disco	-0,20	0,19	-0,21*	-0,14	0,09	-0,05	-0,10							
	Área ANR	0,27*	-0,27**	0,25*	0,17	-0,27*	-0,14	0,27*	0,10						
	Área E/P	-0,38**	0,38**	-0,37**	-0,28**	0,31**	0,04	-0,32**	0,41**	-0,74*					
	Área ANR/P	0,40**	-0,40**	0,39**	0,30**	-0,27*	-0,03	0,28**	-0,40**	0,83**	-0,95**				
	Volum. ANR	0,23*	-0,23*	0,22*	0,13	-0,19	-0,08	0,21*	-0,02	0,91**	-0,74**	0,84**			
	E/P vert.	-0,47**	0,47**	-0,48**	-0,40**	0,40**	0,09	-0,38**	0,36**	-0,60**	0,76**	-0,76**	-0,58**		
	GPS	-0,44**	0,44**	-0,39**	-0,32**	0,30**	0,07	-0,27**	0,40**	-0,39**	0,59**	-0,59**	-0,36**	0,54**	
OCT	CFNR	0,46**	-0,48**	0,42**	0,35**	-0,61**	-0,26*	0,61**	-0,11	0,36**	-0,43**	0,39**	0,32**	-0,40**	-0,41**

Marcadas en amarillo aparecen las correlaciones entre diferentes dispositivos iguales o mayores a 0,60. Marcadas en azul las correlaciones entre diferentes dispositivos próximas a 0,50.
 * p<0,05; ** p<0,01.

Los cuatro parámetros de Laguna ON_hE obtuvieron correlaciones moderadas-altas y significativas con los tres parámetros de la perimetría en la muestra total (Tabla 41). El valor más elevado se halló en la correlación GDF-DM ($r = -0,75$; $p < 0,01$). Todos los parámetros globales de Laguna ON_hE obtuvieron una correlación moderada con el espesor de la CFNR de OCT; el valor más elevado se halló en las correlaciones GDF-espesor CFNR ($r = 0,63$; $p < 0,01$) y cociente C/D estimado-espesor CFNR ($r = -0,63$; $p < 0,01$). Así mismo, se hallaron correlaciones altas entre campimetría y OCT, similares a las obtenidas con la colorimetría (DM-espesor CFNR: $r = -0,71$; $p < 0,01$). Las correlaciones entre todos los parámetros estudiados de colorimetría y HRT fueron igualmente significativas (salvo con el área de disco), aunque con menor fuerza de asociación. La correlación más fuerte de este grupo fue GDF-GPS ($r = -0,59$; $p < 0,01$). De forma secundaria, cabe mencionar la fuerte asociación estructura-función (OCT-CV) encontrada (espesor CFNR-DM: $r = -0,71$; $p < 0,05$).

En el análisis del grupo GPAA (Tabla 42) se obtuvieron correlaciones estadísticamente significativas entre la colorimetría y los otros tres dispositivos, siendo las más fuertes: cociente C/D estimado-espesor CFNR ($r = -0,48$; $p < 0,01$) y Hb total-E/P vertical ($r = -0,48$; $p < 0,01$). Dentro de los resultados de GDF destacan: GDF-E/P vertical de HRT-III ($r = -0,47$; $p < 0,01$) y GDF-Espesor CFNR de OCT ($r = -0,46$; $p < 0,01$). Se mantenía la correlación estructura función encontrada (espesor CFNR-DM: $r = -0,71$; $p < 0,05$).

Dentro de los parámetros de Laguna ON_hE, GDF es el que ofrece la probabilidad de padecer glaucoma. Para conocer los valores de correlación de GDF con los demás métodos en los diversos estadios de gravedad de la enfermedad, se hizo un estudio más detallado por subgrupos (Tabla 43).

Tabla 43. Relación entre GDF y los parámetros globales de perimetría, OCT y HRT en los grupos de estudio (Spearman).

		Controles		HTO		G. Incip.		G. Mod.		G. Avanz.	
		r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
CV	DM	0,08	0,69	0,16	0,39	-0,15	0,44	0,07	0,72	-0,39*	0,03
	SM	-0,05	0,81	0,12	0,53	0,11	0,58	-0,16	0,41	0,37*	0,04
	LV	-0,07	0,48	0,18	0,34	-0,03	0,86	0,18	0,35	0,20	0,28
HRT	Área disco	0,06	0,74	-0,08	0,66	-0,39*	0,04	-0,04	0,85	-0,23	0,22
	Área ANR	0,07	0,71	0,20	0,29	0,40*	0,03	0,07	0,72	0,01	0,10
	Área E/P	0,06	0,76	-0,18	0,35	-0,59**	0,01	-0,17	0,36	-0,12	0,54
	Área ANR/P	-0,10	0,58	0,38*	0,04	0,60**	<0,01	0,21	0,28	0,12	0,54
	Volum. ANR	-0,07	0,70	0,01	0,98	0,60**	<0,01	-0,03	0,86	-0,19	0,31
	E/P vert.	0,01	0,97	-0,12	0,53	-0,45*	0,01	-0,39*	0,04	-0,27	0,16
	GPS	0,17	0,38	-0,37*	0,04	-0,62**	<0,01	-0,31	0,10	-0,18	0,34
OCT	CFNR	0,17	0,38	-0,37*	0,04	-0,62**	<0,01	-0,31	0,10	-0,18	0,34

Marcadas en amarillo aparecen las correlaciones iguales o mayores a 0,60.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

GDF mostró las correlaciones más fuertes con algunos parámetros de HRT y con el espesor de la CFNR medida con OCT en el subgrupo de glaucomas incipientes (las comparaciones con CV no fueron significativas en este grupo). El parámetro de HRT que se correlaciona con GDF de manera más fuerte cambió en función del grupo estudiado. Dentro del subgrupo de glaucomas incipientes fueron GPS ($r = -0,62$, $p < 0,01$), la relación entre área del anillo/área de papila ($r = 0,60$, $p < 0,01$) y el volumen del ANR ($r = 0,60$, $p < 0,01$). En el subgrupo de glaucomas moderados fue el cociente E/P vertical ($r = -0,39$, $p = 0,04$). En el subgrupo de glaucomas avanzados ninguna correlación fue estadísticamente significativa.

5.4.2. CORRELACIONES SECTORIALES

Correlación Perimetría-Cantidad de Hb papilar (CV-Hb)

En cada grupo (Tablas 44-48), se correlacionaron los sectores papilares superiores definidos por Laguna ON_hE con las regiones inferiores del campo visual (I1, I2, I3, I4, I5, I6), y los sectores inferiores definidos por Laguna ON_hE con las regiones superiores del campo visual (S1, S2, S3, S4) (Figs. 37 y 61).

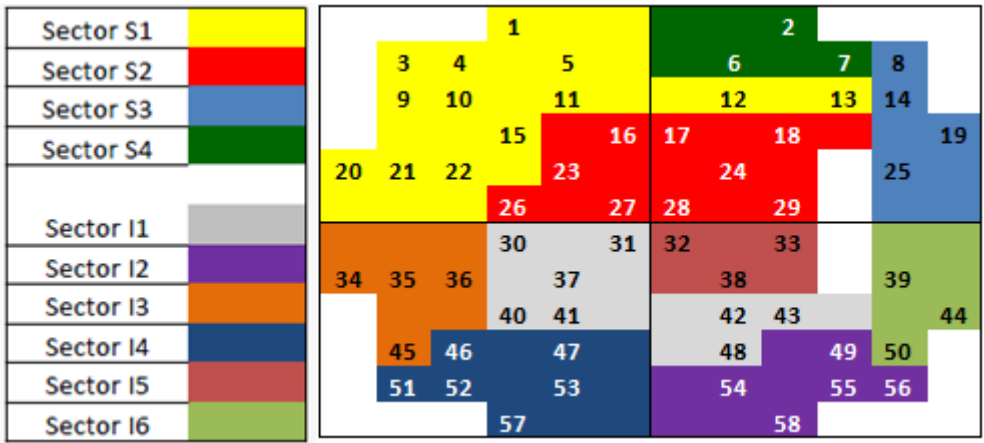


Figura 61. Denominación y código de colores asignados a cada una de las regiones de puntos en los que el análisis factorial dividió el campo visual.

A) Muestra total

Tabla 44. Correlaciones sectoriales CV-Hb papilar en el total de la población estudiada.

	Hb sector nasal (1,2,3)	Hb sector nasal/inf (4,5,6)	Hb sector inferior (7,8,9)	Hb sector temp/inf (10,11,12)	Hb sector temporal (13,14,15)	Hb sector temp/sup (16,17,18)	Hb sector superior (19,20,21)	Hb sector nasal/sup (22,23,24)
Sector S1	0,576** p<0,001	0,570** p<0,001	0,641** p<0,001	0,577** p<0,001	0,548** p<0,001	-	-	-
Sector S2	0,558** p<0,001	0,549** p<0,001	0,612** p<0,001	0,563** p<0,001	0,529** p<0,001	-	-	-
Sector S3	0,495** p<0,001	0,498** p<0,001	0,551** p<0,001	0,505** p<0,001	0,515** p<0,001	-	-	-
Sector S4	0,522** p<0,001	0,498** p<0,001	0,555** p<0,001	0,512** p<0,001	0,494** p<0,001	-	-	-
Sector I1	0,606** p<0,001	-	-	-	0,593** p<0,001	0,655** p<0,001	0,646** p<0,001	0,612** p<0,001
Sector I2	0,603** p<0,001	-	-	-	0,569** p<0,001	0,625** p<0,001	0,620** p<0,001	0,599** p<0,001
Sector I3	0,551** p<0,001	-	-	-	0,537** p<0,001	0,569** p<0,001	0,568** p<0,001	0,541** p<0,001
Sector I4	0,552** p<0,001	-	-	-	0,557** p<0,001	0,602** p<0,001	0,595** p<0,001	0,555** p<0,001
Sector I5	0,557** p<0,001	-	-	-	0,577** p<0,001	0,629** p<0,001	0,619** p<0,001	0,582** p<0,001
Sector I6	0,533** p<0,001	-	-	-	0,523** p<0,001	0,557** p<0,001	0,572** p<0,001	0,547** p<0,001

Cuanto más fuerte es la correlación más marcado es el color de los cuadros de la tabla.

** p<0,01

- La correlación **más fuerte** se obtuvo entre el sector **temporal/superior de Hb** y el sector **inferior 1 de CV**: 0,655; p<0,001.
- La correlación **más fuerte** en el **hemicampo superior de CV** se halló entre el sector **superior 1 de CV** y el sector **inferior de Hb**: 0,641; p<0,001.
- La correlación **más fuerte** en el **hemicampo inferior de CV** se halló entre el sector **inferior 1 de CV** y el sector **temporal/superior de Hb**: 0,655; p<0,001.
- El sector superior de Hb con el número más elevado de correlaciones significativas más fuertes con el hemicampo inferior del CV fue el sector temporal/superior: 5 (I1, I2, I3, I4, I5) de los 6 posibles.
- El sector inferior de Hb con el número más elevado de correlaciones significativas más fuertes con el hemicampo superior del CV fue el sector inferior: 4 (S1, S2, S3, S4) de los 4 posibles.

RESULTADOS

Estos resultados fueron utilizados para desarrollar los mapas que relacionan los sectores aportados por el dispositivo de colorimetría Laguna ONhE y las regiones del campo visual obtenidas mediante análisis factorial (Fig. 62Figura 62).

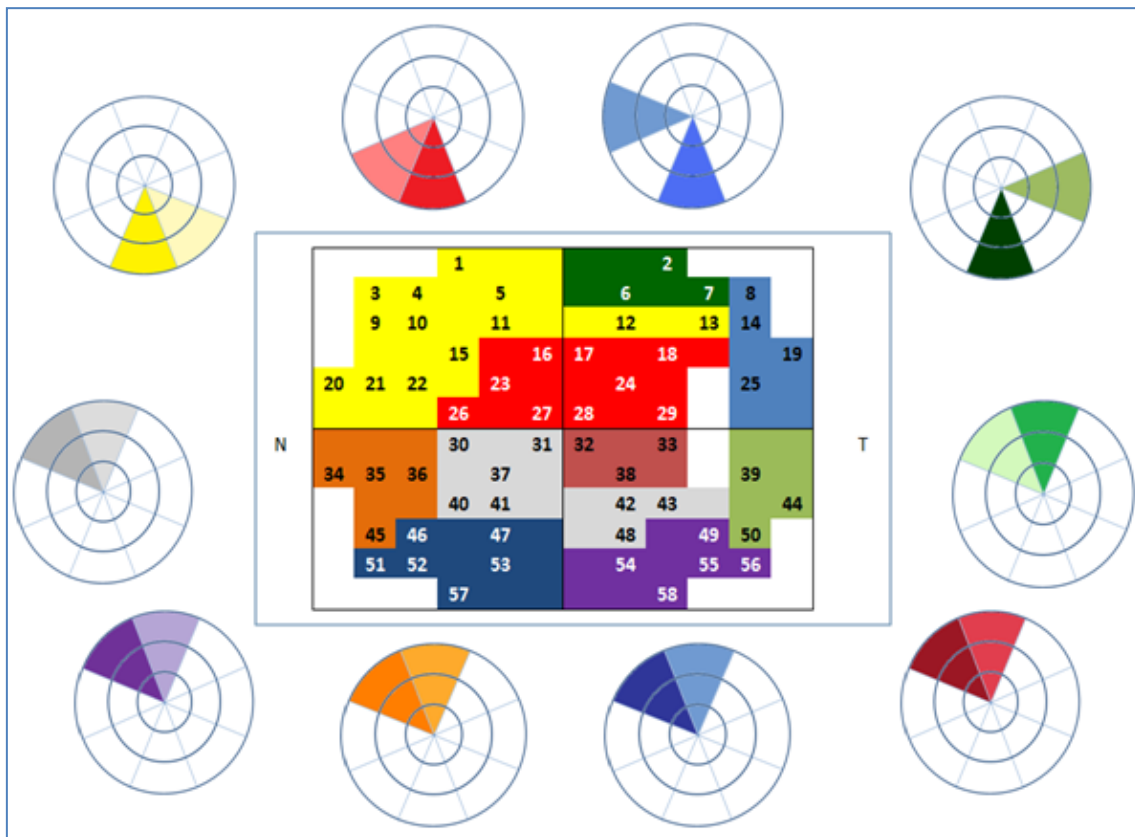


Figura 62. Mapa que ilustra la relación entre las regiones de puntos del campo visual obtenidas por el análisis factorial y la cantidad de Hb en los diferentes sectores de papilares medida mediante Laguna ONhE en la muestra total. Cuanto más fuerte es la relación entre colorimetría y función, más marcado es el color de los segmentos del mapa.

B) GPAA

Tabla 45. Correlaciones sectoriales CV-Hb papilar en el grupo GPAA.								
	Hb sector nasal (1,2,3)	Hb sector nasal/inf (4,5,6)	Hb sector inferior (7,8,9)	Hb sector temp/inf (10,11,12)	Hb sector temporal (13,14,15)	Hb sector temp/sup (16,17,18)	Hb sector superior (19,20,21)	Hb sector nasal/sup (22,23,24)
Sector S1	0,171 p=0,108	0,124 p=0,246	0,257* p=0,015	0,102 p=0,337	0,143 p=0,179	-	-	-
Sector S2	0,169 p=0,111	0,125 p=0,242	0,249* p=0,018	0,142 p=0,181	0,150 p=0,157	-	-	-
Sector S3	0,240* p=0,023	0,187 p=0,078	0,230* p=0,029	0,241* p=0,022	0,254* p=0,016	-	-	-
Sector S4	0,244* p=0,020	0,157 p=0,140	0,230* p=0,029	0,176 p=0,097	0,072 p=0,499	-	-	-
Sector I1	0,253* p=0,016	-	-	-	0,263* p=0,012	0,332** p=0,001	0,287* p=0,006	0,224* p=0,034
Sector I2	0,276** p=0,008	-	-	-	0,222* p=0,036	0,298** p=0,004	0,281** p=0,007	0,245* p=0,020
Sector I3	0,262* p=0,013	-	-	-	0,227* p=0,032	0,273** p=0,009	0,283** p=0,007	0,239* p=0,023
Sector I4	0,269* p=0,010	-	-	-	0,283** p=0,007	0,325** p=0,002	0,317** p=0,002	0,253* p=0,016
Sector I5	0,316** p=0,002	-	-	-	0,341** p=0,001	0,381** p<0,001	0,366** p<0,001	0,312** p=0,003
Sector I6	0,240* p=0,023	-	-	-	0,272** p=0,010	0,288** p=0,006	0,308** p=0,003	0,257* p=0,015

Cuanto más fuerte es la correlación más marcado es el color de los cuadros de la tabla.

* p<0,05 ** p<0,01

- La correlación **más fuerte** se obtuvo entre el sector **temporal/superior** de Hb y el sector **inferior 5** de CV: 0,381; p<0,001.
- La correlación **más fuerte** en el **hemicampo superior de CV** se halló entre el sector **superior 1** de CV y el sector **inferior de Hb**: 0,257; p<0,001.
- La correlación **más fuerte** en el **hemicampo inferior de CV** se halló entre el sector **inferior 5** de CV y el sector **temporal/superior de Hb**: 0,381; p<0,001.
- El sector superior de Hb con el número más elevado de correlaciones significativas más fuertes con el hemicampo inferior del CV fue el sector temporal/superior: 4 (I1, I2, I4, I5) de los 6 posibles.
- El sector inferior de Hb con el número más elevado de correlaciones significativas más fuertes con el hemicampo superior del CV fue el sector inferior: 2 (S1, S2) de los 4 posibles.

C) *Glaucomas Incipientes*

Tabla 46. Correlaciones sectoriales CV-Hb papilar en el grupo de glaucomas incipientes.

	Hb sector nasal (1,2,3)	Hb sector nasal/inf (4,5,6)	Hb sector inferior (7,8,9)	Hb sector temp/inf (10,11,12)	Hb sector temporal (13,14,15)	Hb sector temp/sup (16,17,18)	Hb sector superior (19,20,21)	Hb sector nasal/sup (22,23,24)
Sector S1	-0,160 p=0,398	-0,160 p=0,400	0,066 p=0,729	0,037 p=0,844	-0,031 p=0,872	-	-	-
Sector S2	-0,106 p=0,576	-0,208 p=0,271	-0,189 p=0,317	-0,253 p=0,178	-0,381* p=0,038	-	-	-
Sector S3	0,032 p=0,868	0,081 p=0,669	0,074 p=0,697	0,087 p=0,646	0,145 p=0,444	-	-	-
Sector S4	0,245 p=0,192	0,213 p=0,258	0,147 p=0,439	0,145 p=0,444	0,153 p=0,419	-	-	-
Sector I1	0,231 p=0,220	-	-	-	0,272 p=0,145	0,299 p=0,108	0,216 p=0,252	0,219 p=0,246
Sector I2	0,256 p=0,172	-	-	-	0,197 p=0,297	0,237 p=0,208	0,190 p=0,314	0,186 p=0,326
Sector I3	-0,275 p=0,142	-	-	-	0,010 p=0,957	-0,098 p=0,606	-0,133 p=0,483	-0,246 p=0,190
Sector I4	-0,012 p=0,949	-	-	-	0,272 p=0,146	0,182 p=0,334	0,100 p=0,598	-0,003 p=0,989
Sector I5	0,126 p=0,508	-	-	-	0,081 p=0,672	0,063 p=0,741	0,054 p=0,776	0,058 p=0,763
Sector I6	0,008 p=0,965	-	-	-	0,171 p=0,366	0,104 p=0,586	0,083 p=0,664	-0,029 p=0,877

Cuanto más fuerte es la correlación más marcado es el color de los cuadros de la tabla.

* p<0,05

- La correlación **más fuerte**, y la única estadísticamente significativa, se obtuvo entre el sector **temporal de Hb** y el sector **inferior 2 de CV**: -0,381; p=0,038.
- La correlación **más fuerte** en el **hemicampo superior de CV** se halló entre el sector **superior 2 de CV** y el sector **temporal de Hb**: -0,381; p=0,038.
- La correlación **más fuerte** en el **hemicampo inferior de CV** se halló entre el sector **inferior 1 de CV** y el sector **temporal/superior de Hb**: 0,299; p=0,108.
- No se halló ninguna correlación estadísticamente significativa entre sectores inferiores o superiores de Hb y sus correspondientes hemicampos del CV.

D) Glaucomas Moderados

Tabla 47. Correlaciones sectoriales CV-Hb papilar en el grupo de glaucomas moderados.

	Hb sector nasal (1,2,3)	Hb sector nasal/inf (4,5,6)	Hb sector inferior (7,8,9)	Hb sector temp/inf (10,11,12)	Hb sector temporal (13,14,15)	Hb sector temp/sup (16,17,18)	Hb sector superior (19,20,21)	Hb sector nasal/sup (22,23,24)
Sector S1	-0,224 p=0,234	-0,256 p=0,173	-0,247 p=0,188	-0,379* p=0,039	-0,432* p=0,017	-	-	-
Sector S2	-0,297 p=0,111	-0,301 p=0,106	-0,212 p=0,261	-0,100 p=0,600	-0,114 p=0,550	-	-	-
Sector S3	-0,124 p=0,515	-0,129 p=0,497	-0,047 p=0,807	-0,038 p=0,843	0,058 p=0,761	-	-	-
Sector S4	-0,138 p=0,468	-0,169 p=0,372	-0,089 p=0,638	-0,115 p=0,545	-0,046 p=0,811	-	-	-
Sector I1	0,024 p=0,901	-	-	-	0,175 p=0,354	0,236 p=0,209	0,076 p=0,691	0,022 p=0,910
Sector I2	-0,056 p=0,768	-	-	-	-0,108 p=0,571	0,027 p=0,888	-0,023 p=0,904	-0,057 p=0,763
Sector I3	0,494** p=0,006	-	-	-	0,294 p=0,115	0,461* p=0,010	0,455* p=0,012	0,473** p=0,008
Sector I4	0,161 p=0,396	-	-	-	0,143 p=0,452	0,323 p=0,081	0,266 p=0,156	0,197 p=0,298
Sector I5	0,126 p=0,508	-	-	-	0,263 p=0,159	0,275 p=0,141	0,209 p=0,267	0,169 p=0,371
Sector I6	0,014 p=0,940	-	-	-	0,046 p=0,809	0,089 p=0,642	0,084 p=0,660	0,035 p=0,854

Cuanto más fuerte es la correlación más marcado es el color de los cuadros de la tabla.

*p<0,05. **p<0,01

- La correlación **más fuerte** se obtuvo entre el sector **nasal/superior de Hb** y el sector **inferior 3 de CV**: 0,473; p=0,008.
- La correlación **más fuerte** en el **hemicampo superior de CV** se halló entre el sector **superior 1 de CV** y el sector **temporal de Hb**: -0,432; p=0,017.
- La correlación **más fuerte** en el **hemicampo inferior de CV** se halló entre el sector **inferior 3 de CV** y el sector **nasal/superior de Hb**: 0,473; p=0,008.
- El sector superior de Hb con el número más elevado de correlaciones significativas más fuertes con el hemicampo inferior del CV fue el sector nasal/superior: 1 (I3) de los 6 posibles.
- No se detectó ninguna correlación significativa más fuerte entre sectores inferiores de Hb y sectores del hemicampo superior del CV.

E) *Glaucomas Avanzados*

Tabla 48. Correlación sectoriales CV-Hb papilar en el grupo de glaucomas avanzados.

	Hb sector nasal (1,2,3)	Hb sector nasal/inf (4,5,6)	Hb sector inferior (7,8,9)	Hb sector temp/inf (10,11,12)	Hb sector temporal (13,14,15)	Hb sector temp/sup (16,17,18)	Hb sector superior (19,20,21)	Hb sector nasal/sup (22,23,24)
Sector S1	0,080 p=0,674	0,188 p=0,319	0,293 p=0,115	0,249 p=0,184	0,217 p=0,249	-	-	-
Sector S2	0,108 p=0,569	0,236 p=0,210	0,336 p=0,069	0,295 p=0,113	0,272 p=0,147	-	-	-
Sector S3	0,373* p=0,042	0,353 p=0,056	0,309 p=0,097	0,304 p=0,103	0,390* p=0,033	-	-	-
Sector S4	0,247 p=0,188	0,232 p=0,216	0,224 p=0,235	0,243 p=0,196	0,264 p=0,158	-	-	-
Sector I1	-0,022 p=0,906	-	-	-	0,069 p=0,715	0,143 p=0,450	-0,004 p=0,983	-0,064 p=0,738
Sector I2	0,200 p=0,288	-	-	-	0,287 p=0,124	0,347 p=0,060	0,257 p=0,170	0,203 p=0,281
Sector I3	-0,175 p=0,356	-	-	-	-0,122 p=0,522	-0,118 p=0,536	-0,193 p=0,307	-0,245 p=0,191
Sector I4	-0,011 p=0,396	-	-	-	0,110 p=0,562	0,096 p=0,614	0,021 p=0,914	-0,029 p=0,879
Sector I5	0,342 p=0,064	-	-	-	0,334 p=0,072	0,422* p=0,020	0,365* p=0,048	0,354 p=0,055
Sector I6	0,310 p=0,095	-	-	-	0,379* p=0,039	0,439* p=0,015	0,416* p=0,022	0,411* p=0,024

Cuanto más fuerte es la correlación más marcado es el color de los cuadros de la tabla.

*p<0,05

- La correlación **más fuerte** se obtuvo entre el sector **temporal/superior de Hb** y el sector **inferior 6 de CV**: 0,439; p=0,015.
- La correlación **más fuerte** en el **hemicampo superior de CV** se halló entre el sector **superior 3 de CV** y el sector **temporal de Hb**: 0,390; p=0,033.
- La correlación **más fuerte** en el **hemicampo inferior de CV** se halló entre el sector **temporal/superior de Hb** y el sector **inferior 6 de CV**: 0,439; p=0,015.
- El sector superior de Hb con el número más elevado de correlaciones significativas más fuertes con el hemicampo inferior del CV fue el sector temporal/superior: 2 (I5, I6) de los 6 posibles.
- No se detectó ninguna correlación significativa más fuerte entre sectores inferiores de Hb y sectores del hemicampo superior del CV.

Correlación OCT-Cantidad de Hb papilar (OCT-Hb)

En cada grupo (Tablas 49-53), se correlacionaron los sectores papilares de Laguna ON_hE (Fig. 37) con la media del espesor de la CFNR de los sectores de Spectralis SD-OCT definidos para este estudio (Fig. 33).

A) Muestra total

Tabla 49. Correlaciones sectoriales OCT-Hb en la muestra global.								
	Hb sector nasal (1,2,3)	Hb sector nasal/inf (4,5,6)	Hb sector inferior (7,8,9)	Hb sector temp/inf (10,11,12)	Hb sector temporal (13,14,15)	Hb sector temp/sup (16,17,18)	Hb sector superior (19,20,21)	Hb sector nasal/sup (22,23,24)
Temp/Sup	0,418** p<0,001	0,395** p<0,001	0,473** p<0,001	0,429** p<0,001	0,429** p<0,001	0,463** p<0,001	0,462** p<0,001	0,427** p<0,001
Superior	0,533** p<0,001	0,480** p<0,001	0,538** p<0,001	0,527** p<0,001	0,556** p<0,001	0,619** p<0,001	0,588** p<0,001	0,549** p<0,001
Nasal/Sup	0,531** p<0,001	0,448** p<0,001	0,492** p<0,001	0,455** p<0,001	0,480** p<0,001	0,537** p<0,001	0,553** p<0,001	0,559** p<0,001
Nasal	0,420** p<0,001	0,356** p<0,001	0,391** p<0,001	0,358** p<0,001	0,370** p<0,001	0,415** p<0,001	0,437** p<0,001	0,443** p<0,001
Nasal/Inf	0,389** p<0,001	0,330** p<0,001	0,383** p<0,001	0,365** p<0,001	0,372** p<0,001	0,412** p<0,001	0,453** p<0,001	0,443** p<0,001
Inferior	0,479** p<0,001	0,443** p<0,001	0,538** p<0,001	0,478** p<0,001	0,457** p<0,001	0,504** p<0,001	0,544** p<0,001	0,516** p<0,001
Temp/Inf	0,368** p<0,001	0,378** p<0,001	0,471** p<0,001	0,439** p<0,001	0,411** p<0,001	0,418** p<0,001	0,409** p<0,001	0,372** p<0,001
Temporal	0,193* p=0,018	0,211** p=0,010	0,247** p=0,002	0,207* p=0,011	0,202* p=0,013	0,195* p=0,017	0,198* p=0,015	0,202* p=0,013
Global	0,523** p<0,001	0,477** p<0,001	0,562** p<0,001	0,517** p<0,001	0,517** p<0,001	0,561** p<0,001	0,577** p<0,001	0,553** p<0,001

En letra de color azul se señalan las casilla correspondiente al mismo sector estudiado por ambos métodos. Subrayada en amarillo aparece la mayor correlación de cada sector de OCT con el correspondiente sector de Hb.

*p<0,05; **p<0,01

- El análisis de correlaciones evidenció una **correlación moderada** entre colorimetría y OCT, que fue estadísticamente significativa en todos los casos.
- La correlación **más fuerte** se halló entre el sector superior de la CFNR y el sector temporal/superior de Hb: 0,619; p<0,001.
- El número de ocasiones en las que la correlación más fuerte se dio en el **sector homónimo** de ambos métodos fue: 1, sector nasal/superior: 0,559; p<0,001.
- La correlación más fuerte entre **sectores homónimos** se observó en el sector superior: 0,588; p<0,001.

B) GPAA

Tabla 50. Correlaciones sectoriales OCT-Hb en el grupo GPAA.								
	Hb sector nasal (1,2,3)	Hb sector nasal/inf (4,5,6)	Hb sector inferior (7,8,9)	Hb sector temp/inf (10,11,12)	Hb sector temporal (13,14,15)	Hb sector temp/sup (16,17,18)	Hb sector superior (19,20,21)	Hb sector nasal/sup (22,23,24)
Temp/Sup	0,178 p=0,094	0,162 p=0,128	0,307** p=0,003	0,261* p=0,013	0,279** p=0,008	0,319** p=0,002	0,268* p=0,011	0,187 p=0,077
Superior	0,332** p=0,001	0,209* p=0,049	0,263* p=0,012	0,286** p=0,006	0,319** p=0,002	0,411** p<0,001	0,357** p=0,001	0,312** p=0,003
Nasal/Sup	0,431** p<0,001	0,279** p=0,008	0,323** p=0,002	0,294** p=0,005	0,326** p=0,002	0,410** p<0,001	0,396** p<0,001	0,429** p<0,001
Nasal	0,333** p=0,001	0,237* p=0,025	0,300** p=0,004	0,292** p=0,005	0,305** p=0,003	0,361** p<0,001	0,339** p=0,001	0,339** p=0,001
Nasal/Inf	0,224* p=0,034	0,123 p=0,247	0,210* p=0,047	0,232* p=0,028	0,228* p=0,031	0,278** p=0,008	0,285** p=0,006	0,272** p=0,009
Inferior	0,166 p=0,117	0,089 p=0,404	0,250* p=0,017	0,201 p=0,057	0,134 p=0,207	0,200 p=0,059	0,233* p=0,027	0,191 p=0,071
Temp/Inf	0,053 p=0,622	0,079 p=0,458	0,241* p=0,022	0,207 p=0,050	0,124 p=0,245	0,114 p=0,285	0,103 p=0,332	0,047 p=0,659
Temporal	0,067 p=0,530	0,103 p=0,336	0,193 p=0,068	0,160 p=0,133	0,173 p=0,103	0,175 p=0,100	0,144 p=0,176	0,088 p=0,410
Global	0,309** p=0,003	0,213* p=0,044	0,355** p=0,001	0,335** p=0,001	0,323** p=0,002	0,386** p<0,001	0,366** p<0,001	0,324** p=0,002

En letra de color azul se señalan las casilla correspondiente al mismo sector estudiado por ambos métodos. Subrayada en amarillo aparece la mayor correlación de cada sector de OCT con el correspondiente sector de Hb.

*p<0,05; **p<0,01

- El análisis de correlaciones evidenció una **correlación moderada** entre colorimetría y OCT, que fue estadísticamente significativa para todas las comparaciones.
- La correlación **más fuerte** se halló entre el sector nasal/superior de la CFNR y el sector nasal de Hb: 0,431; p<0,001.
- En dos ocasiones, la correlación más fuerte se obtuvo en **sectores homónimos** de OCT y colorimetría: sector temporal/superior (0,319; p=0,002) y sector inferior (0,250; p=0,017).
- La correlación más fuerte entre **sectores homónimos** se observó en el sector nasal/superior: 0,429; p<0,001.

C) Glaucomas incipientes

Tabla 51. Correlaciones sectoriales OCT-Hb en el grupo de glaucomas incipientes.								
	Hb sector nasal (1,2,3)	Hb sector nasal/inf (4,5,6)	Hb sector inferior (7,8,9)	Hb sector temp/inf (10,11,12)	Hb sector temporal (13,14,15)	Hb sector temp/sup (16,17,18)	Hb sector superior (19,20,21)	Hb sector nasal/sup (22,23,24)
Temp/Sup	-0,103 p=0,588	-0,170 p=0,370	0,022 p=0,908	-0,089 p=0,638	0,033 p=0,864	0,162 p=0,393	0,155 p=0,415	-0,015 p=0,936
Superior	0,264 p=0,159	0,129 p=0,498	0,224 p=0,234	0,252 p=0,179	0,271 p=0,148	0,370* p=0,044	0,340 p=0,066	0,299 p=0,108
Nasal/Sup	0,325 p=0,079	0,128 p=0,500	0,138 p=0,467	0,150 p=0,428	0,232 p=0,218	0,322 p=0,083	0,276 p=0,140	0,313 p=0,092
Nasal	0,130 p=0,495	0,023 p=0,904	0,091 p=0,634	0,125 p=0,509	0,137 p=0,470	0,109 p=0,567	0,091 p=0,633	0,096 p=0,614
Nasal/Inf	0,104 p=0,583	-0,026 p=0,892	0,038 p=0,844	0,123 p=0,518	0,177 p=0,349	0,192 p=0,311	0,153 p=0,419	0,116 p=0,540
Inferior	0,012 p=0,949	-0,029 p=0,880	0,222 p=0,238	0,185 p=0,329	0,165 p=0,383	0,187 p=0,323	0,196 p=0,298	0,073 p=0,700
Temp/Inf	-0,338 p=0,068	-0,213 p=0,259	0,004 p=0,982	-0,151 p=0,426	-0,208 p=0,270	-0,187 p=0,323	-0,141 p=0,456	-0,307 p=0,099
Temporal	-0,345 p=0,062	-0,318 p=0,086	-0,182 p=0,336	-0,350 p=0,058	-0,297 p=0,110	-0,266 p=0,155	-0,232 p=0,218	-0,354 p=0,055
Global	0,020 p=0,918	-0,071 p=0,710	0,152 p=0,422	0,105 p=0,580	0,140 p=0,462	0,212 p=0,262	0,208 p=0,270	0,064 p=0,737

En letra de color azul se señalan las casilla correspondiente al mismo sector estudiado por ambos métodos. Subrayada en amarillo aparece la mayor correlación de cada sector de OCT con el correspondiente sector de Hb.

*p<0,05

- El análisis de correlaciones evidenció una **correlación baja** entre colorimetría y OCT, que fue estadísticamente significativa únicamente en un caso.
- La correlación **más fuerte** se halló entre el sector superior de la CFNR y el sector temporal/superior de Hb: 0,370; p=0,044.
- En ningún caso, la correlación más fuerte se obtuvo entre **sectores homónimos** de OCT y colorimetría.
- La correlación más fuerte entre **sectores homónimos** se observó en el sector superior, sin significación estadística (0,340; p<0,066).

D) Glaucomas moderados

Tabla 52. Correlaciones sectoriales OCT-Hb en el grupo de glaucomas moderados.								
	Hb sector nasal (1,2,3)	Hb sector nasal/inf (4,5,6)	Hb sector inferior (7,8,9)	Hb sector temp/inf (10,11,12)	Hb sector temporal (13,14,15)	Hb sector temp/sup (16,17,18)	Hb sector superior (19,20,21)	Hb sector nasal/sup (22,23,24)
Temp/Sup	0,279 p=0,136	0,263 p=0,160	0,390* p=0,033	0,390* p=0,033	0,402* p=0,028	0,414* p=0,023	0,318 p=0,087	0,320 p=0,085
Superior	0,335 p=0,071	0,2012 p=0,262	0,262 p=0,162	0,396* p=0,030	0,469** p=0,009	0,595* p=0,001	0,394* p=0,031	0,342 p=0,064
Nasal/Sup	0,418* p=0,022	0,316 p=0,089	0,368* p=0,045	0,345 p=0,062	0,374* p=0,042	0,478** p=0,008	0,447* p=0,013	0,488** p=0,006
Nasal	0,411* p=0,024	0,309 p=0,097	0,382* p=0,037	0,402* p=0,028	0,423* p=0,020	0,454* p=0,012	0,479** p=0,007	0,511** p=0,004
Nasal/Inf	-0,097 p=0,612	-0,188 p=0,321	-0,077 p=0,685	0,028 p=0,882	-0,016 p=0,932	-0,018 p=0,927	0,082 p=0,666	0,114 p=0,548
Inferior	-0,161 p=0,396	-0,238 p=0,206	-0,061 p=0,748	-0,018 p=0,923	-0,105 p=0,582	-0,070 p=0,028	0,004 p=0,982	0,014 p=0,943
Temp/Inf	0,018 p=0,925	0,035 p=0,853	0,180 p=0,340	0,186 p=0,325	0,064 p=0,736	0,001 p=0,998	-0,024 p=0,899	0,052 p=0,786
Temporal	0,099 p=0,602	0,181 p=0,339	0,294 p=0,114	0,352 p=0,057	0,340 p=0,066	0,235 p=0,211	0,130 p=0,493	0,154 p=0,416
Global	0,288 p=0,123	0,197 p=0,296	0,367* p=0,046	0,419* p=0,021	0,392* p=0,032	0,403* p=0,027	0,381* p=0,038	0,426* p=0,019

En letra de color azul se señalan las casilla correspondiente al mismo sector estudiado por ambos métodos. Subrayada en amarillo aparece la mayor correlación de cada sector de OCT con el correspondiente sector de Hb.

*p<0,05; **p<0,01

- El análisis de correlaciones evidenció una **correlación moderada** entre colorimetría y OCT, que fue estadísticamente significativa únicamente en algunos casos.
- La **correlación más fuerte** se halló entre el sector superior de la CFNR y el sector temporal/superior de Hb: 0,595; p<0,001.
- En una ocasión, la correlación más fuerte se obtuvo entre **sectores homónimos** de OCT y colorimetría: sector nasal/superior (0,488; p=0,006).
- La correlación más fuerte entre **sectores homónimos** se observó en el sector nasal/superior: 0,488; p=0,006.

E) *Glaucomas avanzados*

Tabla 53. Correlaciones sectoriales OCT-Hb en el grupo de glaucomas avanzados.								
	Hb sector nasal (1,2,3)	Hb sector nasal/inf (4,5,6)	Hb sector inferior (7,8,9)	Hb sector temp/inf (10,11,12)	Hb sector temporal (13,14,15)	Hb sector temp/sup (16,17,18)	Hb sector superior (19,20,21)	Hb sector nasal/sup (22,23,24)
Temp/Sup	-0,190 p=0,314	-0,065 p=0,733	-0,061 p=0,750	-0,046 p=0,810	0,014 p=0,941	0,033 p=0,862	-0,124 p=0,514	-0,182 p=0,336
Superior	0,001 p=0,999	0,035 p=0,856	-0,036 p=0,851	0,012 p=0,951	0,069 p=0,718	0,060 p=0,752	0,026 p=0,890	-0,020 p=0,917
Nasal/Sup	0,149 p=0,432	0,134 p=0,480	0,160 p=0,398	0,220 p=0,242	0,261 p=0,163	0,271 p=0,148	0,248 p=0,187	0,227 p=0,228
Nasal	0,071 p=0,709	0,116 p=0,542	0,152 p=0,423	0,196 p=0,300	0,233 p=0,216	0,283 p=0,130	0,191 p=0,312	0,146 p=0,442
Nasal/Inf	0,264 p=0,159	0,255 p=0,173	0,334 p=0,071	0,396* p=0,030	0,402* p=0,028	0,432* p=0,017	0,379* p=0,039	0,385* p=0,036
Inferior	0,106 p=0,576	0,059 p=0,758	0,153 p=0,419	0,098 p=0,607	0,064 p=0,738	0,074 p=0,697	0,076 p=0,690	0,076 p=0,691
Temp/Inf	-0,092 p=0,628	-0,026 p=0,893	-0,010 p=0,957	0,025 p=0,894	0,028 p=0,883	0,026 p=0,893	-0,050 p=0,793	-0,116 p=0,543
Temporal	0,032 p=0,868	0,170 p=0,369	0,118 p=0,534	0,135 p=0,477	0,191 p=0,312	0,311 p=0,094	0,208 p=0,271	0,108 p=0,569
Global	0,023 p=0,903	0,080 p=0,675	0,126 p=0,507	0,171 p=0,368	0,201 p=0,288	0,273 p=0,144	0,158 p=0,404	0,077 p=0,686

En letra de color azul se señalan las casilla correspondiente al mismo sector estudiado por ambos métodos. Subrayada en amarillo aparece la mayor correlación de cada sector de OCT con el correspondiente sector de Hb.

*p<0,05

- El análisis de correlaciones evidenció una **correlación baja** entre colorimetría y OCT, que fue estadísticamente significativa únicamente en un caso.
- La correlación **más fuerte** se halló entre el sector nasal/inferior de la CFNR y el sector temporal/superior de Hb: 0,432; p=0,017.
- En ningún caso, la correlación más fuerte se obtuvo entre **sectores homónimos** de OCT y colorimetría.
- La correlación más fuerte entre **sectores homónimos** se observó en el sector nasal/inferior, sin significación estadística (0,255; p<0,173).

Así mismo, en un análisis más detallado, se determinaron los coeficientes de correlación entre cada uno de los 24 sectores individuales de la colorimetría y los 8 sectores de espesor de la CFNR aportados por OCT, en toda la población y en los GPAA (Tablas 54 y 55).

Tabla 54. Correlación sectorial OCT-Hb entre los sectores de OCT y cada uno de los sectores individuales de Laguna ON_HE, en la muestra global.

	Temp/Sup	Superior	Nasal/Sup	Nasal	Nasal/Inf	Inferior	Temp/Inf	Temporal	Global
Hb 1	0,442** p<0,001	0,490** p<0,001	0,497** p<0,001	0,421** p<0,001	0,360** p<0,001	0,503** p<0,001	0,393** p<0,001	0,227** p<0,001	0,526** p<0,001
Hb 2	0,410** p<0,001	0,529** p<0,001	0,534** p<0,001	0,406** p<0,001	0,408** p<0,001	0,464** p<0,001	0,351** p<0,001	0,188* p=0,021	0,519** p<0,001
Hb 3	0,351** p<0,001	0,496** p<0,001	0,497** p<0,001	0,374** p<0,001	0,357** p<0,001	0,401** p<0,001	0,308** p<0,001	0,160 p=0,051	0,457** p<0,001
Hb 4	0,395** p<0,001	0,457** p<0,001	0,425** p<0,001	0,363** p<0,001	0,314** p<0,001	0,454** p<0,001	0,372** p<0,001	0,205* p=0,012	0,474** p<0,001
Hb 5	0,402** p<0,001	0,479** p<0,001	0,455** p<0,001	0,353** p<0,001	0,336** p<0,001	0,446** p<0,001	0,400** p<0,001	0,226** p=0,005	0,485** p<0,001
Hb 6	0,335** p<0,001	0,454** p<0,001	0,437** p<0,001	0,321** p<0,001	0,323** p<0,001	0,381** p<0,001	0,312** p<0,001	0,169 p=0,039	0,424** p<0,001
Hb 7	0,447** p<0,001	0,535** p<0,001	0,479** p<0,001	0,375** p<0,001	0,362** p<0,001	0,514** p<0,001	0,437** p<0,001	0,231** p=0,004	0,543** p<0,001
Hb 8	0,503** p<0,001	0,556** p<0,001	0,508** p<0,001	0,410** p<0,001	0,403** p<0,001	0,575** p<0,001	0,509** p<0,001	0,272** p=0,001	0,593** p<0,001
Hb 9	0,410** p<0,001	0,464** p<0,001	0,440** p<0,001	0,370** p<0,001	0,376** p<0,001	0,484** p<0,001	0,412** p<0,001	0,215** p=0,008	0,494** p<0,001
Hb 10	0,400** p<0,001	0,547** p<0,001	0,480** p<0,001	0,364** p<0,001	0,366** p<0,001	0,476** p<0,001	0,410** p<0,001	0,185* p=0,023	0,520** p<0,001
Hb 11	0,453** p<0,001	0,532** p<0,001	0,461** p<0,001	0,373** p<0,001	0,376** p<0,001	0,501** p<0,001	0,475** p<0,001	0,235** p=0,004	0,539** p<0,001
Hb 12	0,371** p<0,001	0,433** p<0,001	0,369** p<0,001	0,310** p<0,001	0,317** p<0,001	0,408** p<0,001	0,387** p<0,001	0,185* p=0,024	0,431** p<0,001
Hb 13	0,425** p<0,001	0,575** p<0,001	0,500** p<0,001	0,391** p<0,001	0,388** p<0,001	0,471** p<0,001	0,417** p<0,001	0,201* p=0,013	0,538** p<0,001
Hb 14	0,446** p<0,001	0,563** p<0,001	0,485** p<0,001	0,368** p<0,001	0,372** p<0,001	0,461** p<0,001	0,440** p<0,001	0,220** p=0,007	0,531** p<0,001
Hb 15	0,381** p<0,001	0,471** p<0,001	0,396** p<0,001	0,325** p<0,001	0,333** p<0,001	0,403** p<0,001	0,330** p<0,001	0,180* p=0,027	0,434** p<0,001
Hb 16	0,448** p<0,001	0,592** p<0,001	0,522** p<0,001	0,396** p<0,001	0,391** p<0,001	0,488** p<0,001	0,410** p<0,001	0,200* p=0,014	0,554** p<0,001
Hb 17	0,476** p<0,001	0,630** p<0,001	0,542** p<0,001	0,411** p<0,001	0,417** p<0,001	0,521** p<0,001	0,444** p<0,001	0,203* p=0,013	0,578** p<0,001
Hb 18	0,401* p<0,001	0,528** p<0,001	0,456** p<0,001	0,384** p<0,001	0,391** p<0,001	0,461** p<0,001	0,350** p<0,001	0,189* p=0,021	0,483** p<0,001
Hb 19	0,470** p<0,001	0,573** p<0,001	0,556** p<0,001	0,426** p<0,001	0,425** p<0,001	0,525** p<0,001	0,422** p<0,001	0,198* p=0,015	0,579** p<0,001
Hb 20	0,492** p<0,001	0,610** p<0,001	0,570** p<0,001	0,454** p<0,001	0,469** p<0,001	0,575** p<0,001	0,432** p<0,001	0,229** p=0,005	0,608** p<0,001
Hb 21	0,339** p<0,001	0,480** p<0,001	0,437** p<0,001	0,353** p<0,001	0,390** p<0,001	0,439** p<0,001	0,301** p<0,001	0,143 p=0,080	0,443** p<0,001
Hb 22	0,456** p<0,001	0,516** p<0,001	0,541** p<0,001	0,448** p<0,001	0,416** p<0,001	0,524** p<0,001	0,389** p<0,001	0,217** p=0,008	0,563** p<0,001
Hb 23	0,447** p<0,001	0,564** p<0,001	0,571** p<0,001	0,449** p<0,001	0,471** p<0,001	0,540** p<0,001	0,384** p<0,001	0,217** p=0,008	0,575** p<0,001
Hb 24	0,329** p<0,001	0,470** p<0,001	0,481** p<0,001	0,369** p<0,001	0,375** p<0,001	0,413** p<0,001	0,295** p<0,001	0,150 p=0,068	0,444** p<0,001

*p<0,05; **p<0,01

Tabla 55. Correlación sectorial OCT-Hb entre los sectores de OCT y cada uno de los sectores individuales de Laguna ON_hE, en el grupo GPAA.

	Temp/Sup	Superior	Nasal/Sup	Nasal	Nasal/Inf	Inferior	Temp/Inf	Temporal	Global
Hb 1	0,225* p=0,033	0,313** p=0,003	0,379** p<0,001	0,329** p=0,002	0,166 p=0,118	0,230* p=0,029	0,136 p=0,201	0,147 p=0,167	0,330** p=0,002
Hb 2	0,160 p=0,131	0,332** p=0,001	0,454** p<0,001	0,324** p=0,002	0,278** p=0,008	0,158 p=0,137	0,006 p=0,953	0,065 p=0,541	0,313* p=0,008
Hb 3	0,113 p=0,288	0,283** p=0,007	0,401** p<0,001	0,271** p=0,010	0,214* p=0,043	0,077 p=0,471	- 0,013 p=0,907	0,036 p=0,737	0,242* p=0,022
Hb 4	0,174 p=0,100	0,222* p=0,036	0,247* p=0,019	0,227* p=0,032	0,094 p=0,381	0,128 p=0,231	0,104 p=0,330	0,114 p=0,285	0,217* p=0,040
Hb 5	0,198 p=0,061	0,222* p=0,035	0,310** p=0,003	0,255* p=0,015	0,162 p=0,128	0,118 p=0,269	0,106 p=0,318	0,138 p=0,195	0,252* p=0,017
Hb 6	0,108 p=0,312	0,200 p=0,059	0,288** p=0,006	0,202 p=0,056	0,145 p=0,172	0,042 p=0,696	-0,001 p=0,990	0,063 p=0,557	0,178 p=0,093
Hb 7	0,266* p=0,011	0,299** p=0,004	0,318** p=0,002	0,288** p=0,006	0,217* p=0,040	0,211* p=0,046	0,179 p=0,092	0,163 p=0,125	0,332** p=0,001
Hb 8	0,380** p<0,001	0,312** p=0,003	0,367** p<0,001	0,341** p=0,001	0,249* p=0,018	0,342** p=0,001	0,326** p=0,002	0,225* p=0,033	0,436** p<0,001
Hb 9	0,295** p<0,001	0,214* p=0,043	0,299** p=0,004	0,313** p=0,003	0,244* p=0,020	0,260* p=0,013	0,208* p=0,049	0,199 p=0,060	0,347** p=0,001
Hb 10	0,185 p=0,081	0,322** p=0,002	0,321** p=0,002	0,284** p=0,007	0,253* p=0,016	0,194 p=0,066	0,141 p=0,184	0,101 p=0,345	0,318** p=0,002
Hb 11	0,304** p=0,004	0,294** p=0,005	0,307** p=0,003	0,317** p=0,002	0,250* p=0,017	0,226* p=0,032	0,242* p=0,021	0,192 p=0,070	0,371** p<0,001
Hb 12	0,258* p=0,014	0,193 p=0,068	0,229* p=0,030	0,252* p=0,017	0,190 p=0,073	0,168 p=0,114	0,222* p=0,035	0,156 p=0,142	0,283** p=0,007
Hb 13	0,257* p=0,014	0,361** p<0,001	0,357** p=0,001	0,325** p=0,002	0,273** p=0,009	0,172 p=0,105	0,135 p=0,203	0,168 p=0,114	0,350** p=0,001
Hb 14	0,323** p=0,002	0,328** p=0,002	0,333** p=0,001	0,319** p=0,002	0,231* p=0,029	0,148 p=0,163	0,167 p=0,117	0,214* p=0,043	0,353** p<0,001
Hb 15	0,248* p=0,018	0,255* p=0,015	0,263* p=0,012	0,270* p=0,010	0,194 p=0,067	0,099 p=0,355	0,083 p=0,437	0,151 p=0,155	0,263* p=0,012
Hb 16	0,277** p=0,008	0,367** p<0,001	0,368** p<0,001	0,299** p=0,004	0,243* p=0,021	0,189 p=0,074	0,126 p=0,235	0,154 p=0,146	0,354** p=0,001
Hb 17	0,349** p=0,001	0,442* p<0,001	0,423** p<0,001	0,370** p<0,001	0,292** p=0,005	0,224* p=0,034	0,137 p=0,197	0,201 p=0,057	0,411** p<0,001
Hb 18	0,270** p=0,010	0,323** p<0,001	0,340** p=0,001	0,344** p=0,001	0,268* p=0,011	0,173 p=0,103	0,080 p=0,456	0,168 p=0,113	0,322** p=0,002
Hb 19	0,283** p=0,007	0,358** p=0,001	0,393** p<0,001	0,320** p=0,002	0,259* p=0,014	0,226* p=0,032	0,126 p=0,237	0,148 p=0,163	0,370** p<0,001
Hb 20	0,303** p=0,004	0,398** p<0,001	0,430** p<0,001	0,368** p<0,001	0,319** p=0,002	0,276** p=0,009	0,119 p=0,262	0,171 p=0,107	0,409** p<0,001
Hb 21	0,204 p=0,053	0,258* p=0,014	0,304** p=0,004	0,277** p=0,008	0,250* p=0,017	0,167 p=0,116	0,050 p=0,642	0,111 p=0,298	0,272** p=0,010
Hb 22	0,200 p=0,059	0,266* p=0,011	0,375** p<0,001	0,307** p<0,001	0,211* p=0,046	0,189 p=0,075	0,094 p=0,379	0,110 p=0,301	0,304** p=0,004
Hb 23	0,241* p=0,022	0,366** p<0,001	0,481** p<0,001	0,378** p<0,001	0,345** p=0,001	0,248* p=0,019	0,053 p=0,618	0,111 p=0,297	0,390** p<0,001
Hb 24	0,128 p=0,229	0,258* p=0,014	0,373** p<0,001	0,276** p=0,008	0,239* p=0,023	0,127 p=0,232	0,005 p=0,963	0,065 p=0,542	0,255* p=0,015

*p<0,05; **p<0,01

La correlación más fuerte se obtuvo entre el sector superior de la CFNR y el sector 17 de Hb, ubicado en el sector papilar radial agrupado temporal/superior ($r=0,630$; $p<0,001$), en el total de la población estudiada. En el grupo GPAA, la correlación más fuerte se obtuvo entre el sector nasal/superior de la CFNR y el sector 23 de Hb, ubicado en el sector papilar radial agrupado nasal/superior ($r=0,481$; $p<0,001$).

5.5. ESTUDIO DE CAPACIDAD DIAGNÓSTICA

Se elaboraron las curvas de rendimiento diagnóstico (ROC, Receiver Operating Characteristic) y se calcularon las áreas bajo las mismas (AUC) de todos los parámetros de cada procedimiento diagnóstico estudiado. También se calculó el punto de corte que proporcionaba el mejor equilibrio entre sensibilidad (S) y especificidad (E), así como la mejor sensibilidad para una especificidad fijada al 95%.

En primer lugar, se presentan en la tabla 56 los valores de las AUC del parámetro DM de la perimetría en cada subgrupo del estudio. Estos valores sirven como referencia del instrumento elegido como “gold standard” en este estudio. Se recogen igualmente la sensibilidad y especificidad óptimas en cada subgrupo así como el punto de corte correspondiente.

Tabla 56. AUC de DM en los subgrupos del estudio. Se representa el punto de corte para una Sensibilidad (S) y Especificidad (E) óptimas.								
							IC 95%	
	AUC	EE	p	S (%)	E (%)	P. C. Ópt.	Lím. inferior	Lím. superior
HTO	0,41	0,018	0,44	42,90	50,00	-0,10	0,19	0,64
G. Incip.	1,00	0,020	<0,001	100	100	-2,60	1,00	1,00
G. Mod.	1,00	0,022	<0,001	100	100	1,80	1,00	1,00
G. Avanz.	1,00	0,018	<0,001	100	100	6,75	1,00	1,00
GPAA	1,00	0,017	<0,001	100	100	1,80	1,00	1,00

AUC: Área bajo la curva. EE: Error estándar. IC: Intervalo de confianza. P. C. Ópt.: Punto de corte óptimo.

5.5.1. PARÁMETROS COLORIMÉTRICOS GLOBALES

En las tablas 57 y 58 se muestran los resultados del AUC de cada uno de los cuatro parámetros globales del dispositivo Laguna ON_hE, ordenados en orden decreciente en cuanto a su capacidad diagnóstica de GPAA.

Tabla 57. Comparación de la rentabilidad diagnóstica para GPAA de los parámetros globales de Laguna ON_hE estudiados. Se representa el punto de corte para una Sensibilidad (S) y Especificidad (E) óptimas en cada caso.

							IC 95%	
	AUC	EE	p	S (%)	E (%)	P. C. Ópt.	Lím. inferior	Lím. superior
GDF	0,957	0,018	<0,001	80,00	100,00	-6,50	0,922	0,992
Hb 8y20	0,938	0,023	<0,001	96,70	80,00	66,50	0,892	0,983
Hb total	0,930	0,025	<0,001	83,33	86,70	58,60	0,881	0,978
C/D est.	0,926	0,024	<0,001	88,90	80,00	0,57	0,879	0,974

AUC: Área bajo la curva. C/D est.: cociente excavación/papila estimado. EE: error estándar. IC: Intervalo de confianza. P. C. Ópt.: Punto de corte óptimo.

Tabla 58. Comparación de la rentabilidad diagnóstica para GPAA de los parámetros globales de Laguna ON_hE estudiados. Se representa el punto de corte para la Sensibilidad (S) obtenida con una Especificidad (E) fijada al 95%.

						IC 95%	
	AUC	EE	p	S (%)	P. C. Ópt.	Lím. inferior	Lím. superior
GDF	0,957	0,018	<0,001	78,90	-5,50	0,922	0,992
Hb 8y20	0,938	0,023	<0,001	72,22	57,76	0,892	0,983
Hb total	0,930	0,025	<0,001	67,80	54,35	0,881	0,978
C/D est.	0,926	0,024	<0,001	67,80	0,64	0,879	0,974

AUC: Área bajo la curva. C/D est.: cociente excavación/papila estimado. EE: error estándar. IC: Intervalo de confianza. P. C. Ópt.: Punto de corte óptimo.

RESULTADOS

A continuación, se muestran las curvas ROC y los resultados detallados de los dos parámetros que presentaron los valores de AUC más elevados: GDF y la media de la cantidad de Hb en los sectores verticales 8 y 20.

En las figuras 63 y 64 se representan gráficamente las curvas ROC del parámetro GDF de Laguna ON_hE en cada uno de los subgrupos del estudio.

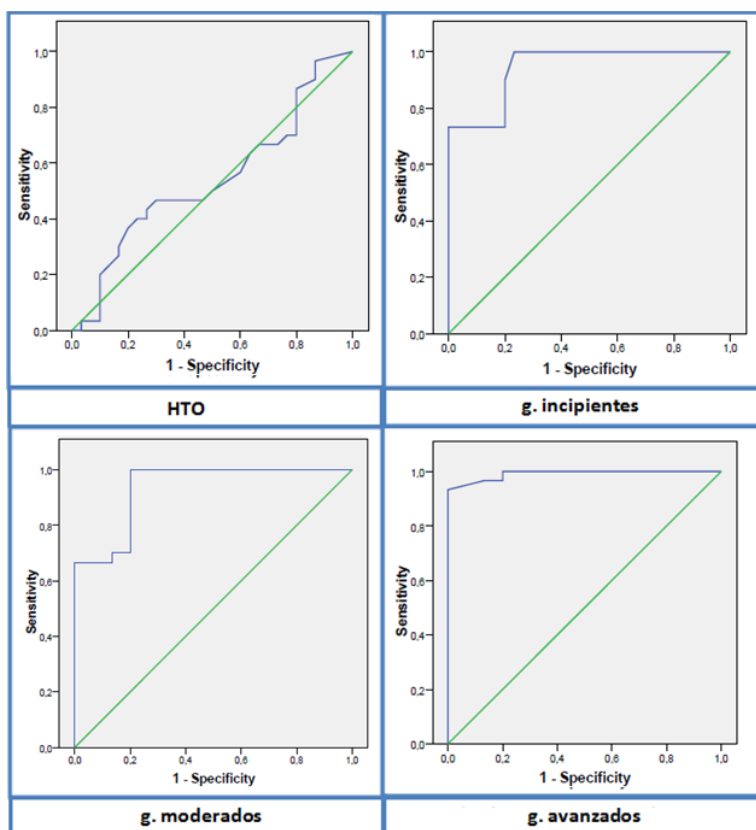


Figura 63. Curvas ROC de GDF (Laguna ON_hE) que muestra la capacidad de este parámetro para clasificar un análisis dentro de cada uno de los subgrupos del estudio.

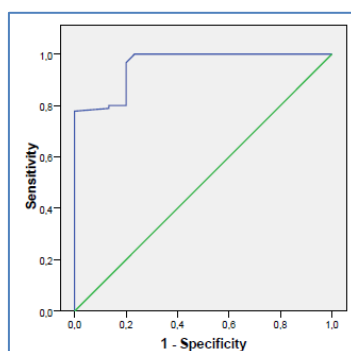


Figura 64. Curva ROC de GDF (Laguna ON_hE) que muestra la capacidad de este parámetro para clasificar un análisis como glaucoma.

En la tabla 59 se recogen la sensibilidad y especificidad óptimas de GDF en cada subgrupo del estudio así como el punto de corte correspondiente con los intervalos de confianza al 95%. GDF mostró cifras elevadas de AUC tanto para diagnosticar GPAA, como para catalogar cada caso dentro del correspondiente estadio de gravedad de la enfermedad. En cambio, el AUC de GDF en el grupo de HTO fue baja.

Tabla 59. AUC de GDF en los subgrupos del estudio. Se representa el punto de corte para una Sensibilidad (S) y Especificidad (E) óptimas.								
							IC 95%	
	AUC	EE	p	S (%)	E (%)	P. C. Ópt.	Lím. inferior	Lím. superior
HTO	0,539	0,076	0,600	46,70	70,00	16,50	0,391	0,688
G. Incip.	0,945	0,026	<0,001	100,00	76,70	7,00	0,893	0,997
G. Mod.	0,936	0,030	<0,001	100,00	80,00	4,50	0,878	0,994
G. Avanz.	0,991	0,008	<0,001	93,33	100,00	-8,50	0,975	1,007
GPAA	0,957	0,018	<0,001	80,00	100,00	-6,50	0,922	0,992

AUC: Área bajo la curva. EE: error estándar. IC: Intervalo de confianza. P. C. Ópt.: Punto de corte óptimo.

Tabla 60. AUC de GDF en los subgrupos del estudio. Se representa el punto de corte para la Sensibilidad (S) obtenida con una Especificidad (E) fijada al 95%.								
							IC 95%	
	AUC	EE	p	S (%)	P. C. Ópt.		Lím. inferior	Lím. superior
HTO	0,539	0,076	0,600	5,00	39,50		0,391	0,688
G. Incip.	0,945	0,026	<0,001	73,00	-5,00		0,893	0,997
G. Mod.	0,936	0,030	<0,001	66,70	-5,50		0,878	0,994
G. Avanz.	0,991	0,008	<0,001	93,30	-8,50		0,975	1,007
GPAA	0,957	0,018	<0,001	78,90	-5,50		0,922	0,992

AUC: Área bajo la curva. EE: error estándar. IC: Intervalo de confianza. P. C. Ópt.: Punto de corte óptimo.

RESULTADOS

El segundo parámetro de este método que presentó las AUC más elevadas fue la cantidad media de Hb determinada en los sectores 8 y 20. Al igual que sucedía con GDF, este parámetro también presentaba una buena capacidad diagnóstica de GPAA y clasificadora de la gravedad de la enfermedad, pero obtuvo valores bajos en el AUC para el grupo HTO. A continuación se muestran los resultados desglosados del análisis de este parámetro (Tablas 61 y 62).

Tabla 61. AUC de la cantidad de Hb media en los sectores 8 y 20 de Laguna ON_hE en los subgrupos del estudio. Se representa el punto de corte para una Sensibilidad (S) y Especificidad (E) óptimas.

							IC 95%	
	AUC	EE	p	S (%)	E (%)	P. C. Ópt.	Lím. inferior	Lím. superior
HTO	0,494	0,077	0,540	30,40	86,70	74,10	0,344	0,644
G. Incip.	0,904	0,037	<0,001	90,00	80,00	66,50	0,831	0,976
G. Mod.	0,927	0,032	<0,001	100,00	80,00	66,25	0,863	0,990
G. Avanz.	0,982	0,012	<0,001	90,00	96,70	57,35	0,958	0,999
GPAA	0,938	0,023	<0,001	96,70	80,00	66,50	0,892	0,983

AUC: Área bajo la curva. EE: Error estándar. IC: Intervalo de confianza. P. C. Ópt.: Punto de corte óptimo.

Tabla 62. AUC de la cantidad de Hb media en los sectores 8 y 20 de Laguna ON_hE en los subgrupos del estudio. Se representa el punto de corte para la Sensibilidad (S) obtenida con una Especificidad (E) fijada al 95%.

						IC 95%	
	AUC	EE	p	S (%)	P. C. Ópt.	Lím. inferior	Lím. superior
HTO	0,494	0,077	0,540	3,30	77,70	0,344	0,644
G. Incip.	0,904	0,037	<0,001	63,30	57,65	0,831	0,976
G. Mod.	0,927	0,032	<0,001	63,30	57,70	0,863	0,990
G. Avanz.	0,982	0,012	<0,001	90,00	57,52	0,958	0,999
GPAA	0,938	0,023	<0,001	72,22	57,76	0,892	0,983

AUC: Área bajo la curva. EE: Error estándar. IC: Intervalo de confianza. P. C. Ópt.: Punto de corte óptimo.

5.5.2. PARÁMETROS COLORIMÉTRICOS SECTORIALES

Se calcularon las curvas ROC y las correspondientes AUC de la cantidad de Hb en los 8 sectores papilares estudiados (Tablas 63 y 64).

Tabla 63. Comparación de la rentabilidad diagnóstica para GPAA de cada uno de los sectores radiales agrupados de Laguna ON_hE. Se representa el punto de corte para Sensibilidad (S) y Especificidad (E) óptimas.

							IC 95%	
	AUC	EE	p	S (%)	E (%)	P. C. Ópt.	Lím. inferior	Lím. superior
Nasal	0,892	0,033	<0,001	81,11	83,33	62,67	0,828	0,956
Nasal/inf	0,883	0,033	<0,001	75,60	90,00	60,60	0,818	0,947
Inferior	0,917	0,027	<0,001	92,22	80,00	62,28	0,865	0,970
Temp/inf	0,907	0,027	<0,001	76,70	93,30	54,83	0,854	0,960
Temporal	0,904	0,028	<0,001	70,00	93,30	53,25	0,849	0,960
Temp/sup	0,928	0,024	<0,001	88,90	83,30	60,95	0,881	0,975
Superior	0,925	0,025	<0,001	93,30	76,70	65,17	0,876	0,974
Nasal/sup	0,905	0,029	<0,001	86,70	83,33	64,76	0,848	0,962

En amarillo se destaca el sector con la mayor rentabilidad diagnóstica.

AUC: Área bajo la curva. EE: error estándar. IC: Intervalo de confianza. P. C. Ópt.: Punto de corte óptimo.

Tabla 64. Comparación de la rentabilidad diagnóstica para GPAA de cada uno de los sectores radiales agrupados de Laguna ON_hE. Se representa el punto de corte para la Sensibilidad (S) obtenida con una Especificidad (E) fijada al 95%.

						IC 95%	
	AUC	EE	p	S (%)	P. C. Ópt.	Lím. inferior	Lím. superior
Nasal	0,892	0,033	<0,001	43,33	52,22	0,828	0,956
Nasal/inf	0,883	0,033	<0,001	46,70	52,27	0,818	0,947
Inferior	0,917	0,027	<0,001	64,42	53,80	0,865	0,970
Temp/inf	0,907	0,027	<0,001	61,14	50,87	0,854	0,960
Temporal	0,904	0,028	<0,001	64,46	51,86	0,849	0,960
Temp/sup	0,928	0,024	<0,001	66,74	54,57	0,881	0,975
Superior	0,925	0,025	<0,001	63,34	54,78	0,876	0,974
Nasal/sup	0,905	0,029	<0,001	58,96	55,12	0,848	0,962

En amarillo se destaca el sector con la mayor rentabilidad diagnóstica.

AUC: Área bajo la curva. EE: Error estándar. IC: Intervalo de confianza. P. C. Ópt.: Punto de corte óptimo.

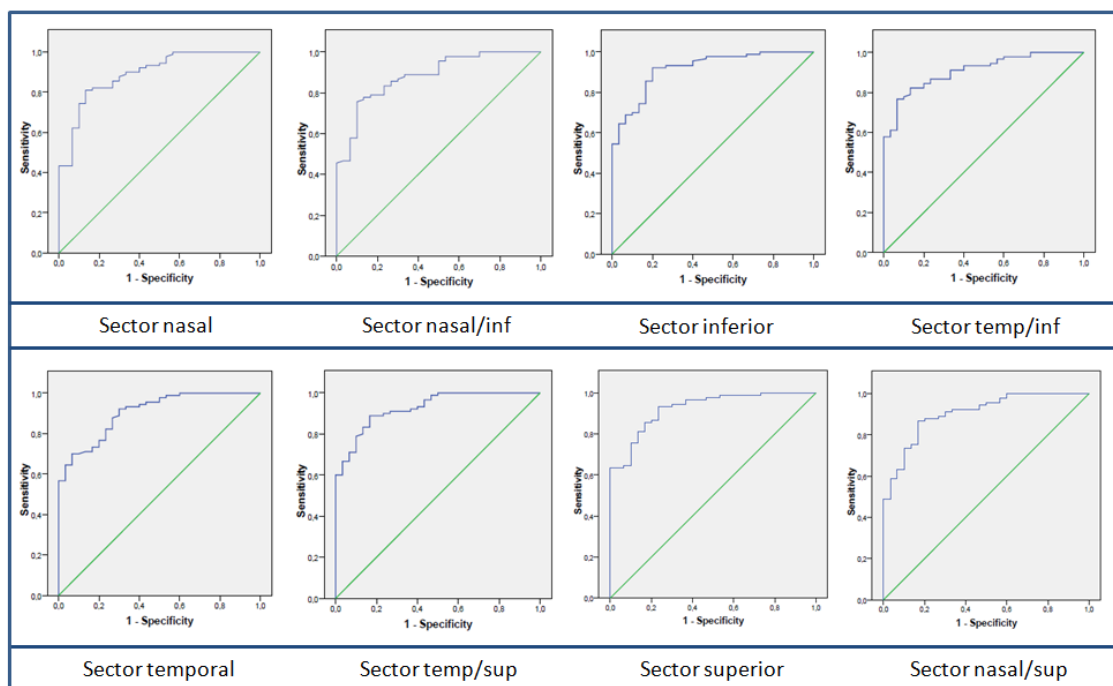


Figura 65. Representación de las curvas ROC de los 8 sectores en lo que se divide el análisis de Hb papilar.

Analizando los distintos sectores papilares, la cantidad relativa de Hb correspondiente al sector temporal/superior fue la que obtuvo mayor AUC (0,928, IC 95%: 0,881-0,975). Los resultados obtenidos en los ocho sectores de la colorimetría se representan simultáneamente de forma gráfica en la figura 65.

5.5.3. CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LOS DEMÁS MÉTODOS ESTUDIADOS Y COMPARACIÓN CON LA COLORIMETRÍA

OCT Spectralis

Tabla 65. AUC del espesor de la CFNR determinada mediante Spectralis SD-OCT en los subgrupos del estudio. Se representa el punto de corte para una Sensibilidad (S) y Especificidad (E) óptimas.

							IC 95%	
	AUC	EE	p	S (%)	E (%)	P. C. Ópt.	Lím. inferior	Lím. superior
HTO	0,527	0,075	0,723	43,33	66,70	89,50	0,379	0,674
G. Incip.	0,782	0,058	<0,001	66,70	73,30	87,50	0,668	0,897
G. Mod.	0,869	0,044	<0,001	86,70	66,70	89,00	0,783	0,955
G. Avanz.	0,959	0,033	<0,001	90,00	100,00	70,50	0,894	1,024
GPAA	0,870	0,032	<0,001	72,20	83,33	84,00	0,807	0,933

AUC: Área bajo la curva. EE: Error estándar. IC: Intervalo de confianza. P. C. Ópt.: Punto de corte óptimo.

Tabla 66. AUC del espesor de la CFNR determinada mediante Spectralis SD-OCT en los subgrupos del estudio. Se representa el punto de corte para la Sensibilidad (S) obtenida con una Especificidad (E) fijada al 95%.

						IC 95%	
	AUC	EE	p	S (%)	P. C. Ópt.	Lím. inferior	Lím. superior
HTO	0,527	0,075	0,723	10,40	77,10	0,379	0,674
G. Incip.	0,782	0,058	<0,001	45,50	77,15	0,668	0,897
G. Mod.	0,869	0,044	<0,001	60,00	77,20	0,783	0,955
G. Avanz.	0,959	0,033	<0,001	92,00	77,30	0,894	1,024
GPAA	0,870	0,032	<0,001	65,60	76,90	0,807	0,933

AUC: Área bajo la curva. EE: Error estándar. IC: Intervalo de confianza. P. C. Ópt.: Punto de corte óptimo.

RESULTADOS

En la Fig. 66 se representan la curva ROC del espesor de la CFNR medida mediante OCT Spectralis. En la tablas 65 y 66 se recogen las áreas ROC, la Sensibilidad y Especificidad óptimas así como el punto de corte correspondiente con los intervalos de confianza al 95% de estos mismos parámetros en todos los subgrupos del estudio. El AUC del espesor de la CFNR fue de 0,870, con una sensibilidad de 72,20% y una especificidad de 83,33%.

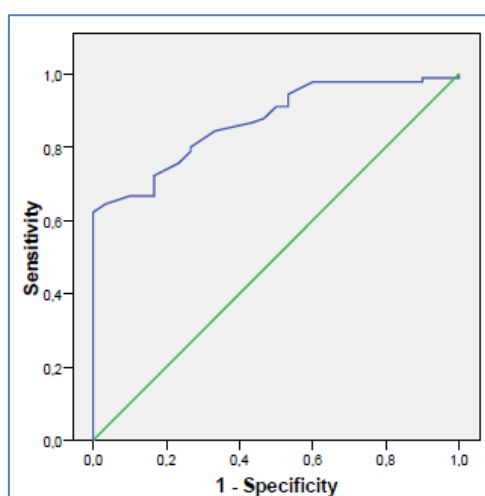


Figura 66. Curva ROC del espesor de la CFNR medida mediante OCT Spectralis que muestra la capacidad de este parámetro para clasificar un análisis como glaucoma.

Se calcularon las curvas ROC y las correspondientes AUC del espesor medio de la CFNR en cada uno de los ocho sectores de OCT estudiados (Tablas 67 y 68). El sector inferior fue el que obtuvo mayor AUC (0,861, IC 95%: 0,796-0,912), seguido por el temporal/inferior y el superior. Ninguno de los sectores por separado obtuvo mayor AUC que el espesor global de la CFNR.

Tabla 67. Comparación de la rentabilidad diagnóstica para GPAA de cada uno de los sectores de CFNR determinados por Spectralis SD-OCT. Se representa el punto de corte para Sensibilidad (S) y Especificidad (E) óptimas.

							IC 95%	
	AUC	EE	p	S (%)	E (%)	P. C. Ópt.	Lím. inferior	Lím. superior
Temp/sup	0,792	0,036	<0,001	64,44	86,67	81,24	0,718	0,854
Superior	0,828	0,033	<0,001	62,22	93,33	81,45	0,758	0,885
Nasal/sup	0,781	0,037	<0,001	56,67	96,67	71,46	0,706	0,844
Nasal	0,694	0,042	<0,001	51,11	85,00	50,64	0,613	0,766
Nasal/inf	0,760	0,038	<0,001	41,11	100,00	56,15	0,684	0,826
Inferior	0,861	0,030	<0,001	72,22	90,00	101,80	0,796	0,912
Temp/inf	0,841	0,033	<0,001	68,89	96,67	73,51	0,773	0,896
Temporal	0,649	0,044	<0,001	41,11	95,00	46,58	0,567	0,725

Los sectores aparecen ordenados de acuerdo al sentido de análisis seguido por el dispositivo. En amarillo se destacan los sectores con la mayor rentabilidad diagnóstica. En negrita se destaca el sector con mayor AUC. AUC: Área bajo la curva. EE: Error estándar. IC: Intervalo de confianza. P. C. Ópt.: Punto de corte óptimo.

Tabla 68. Comparación de la rentabilidad diagnóstica para GPAA de cada uno de los sectores de CFNR determinados por Spectralis SD-OCT. Se representa el punto de corte para la Sensibilidad (S) obtenida con una Especificidad (E) fijada al 95%.

						IC 95%	
	AUC	EE	p	S (%)	P. C. Ópt.	Lím. inferior	Lím. superior
Temp/sup	0,792	0,036	<0,001	50,00	74,03	0,718	0,854
Superior	0,828	0,033	<0,001	52,22	77,52	0,758	0,885
Nasal/sup	0,781	0,037	<0,001	56,67	72,75	0,706	0,844
Nasal	0,694	0,042	<0,001	35,56	44,78	0,613	0,766
Nasal/inf	0,760	0,038	<0,001	42,22	59,17	0,684	0,826
Inferior	0,861	0,030	<0,001	62,22	93,31	0,796	0,912
Temp/inf	0,841	0,033	<0,001	68,89	73,95	0,773	0,896
Temporal	0,649	0,044	<0,001	34,44	45,57	0,567	0,725

Los sectores aparecen ordenados de acuerdo al sentido de análisis seguido por el dispositivo. En amarillo se destacan los sectores con la mayor rentabilidad diagnóstica. En negrita se destaca el sector con mayor AUC.

AUC: Área bajo la curva. EE: Error estándar. IC: Intervalo de confianza. P. C. Ópt.: Punto de corte óptimo.

HRT-III

En las tablas 69 y 70 se muestran los resultados del AUC de cada uno de los siete parámetros globales del dispositivo HRT-III, ordenados en orden decreciente en cuanto a su capacidad diagnóstica de GPAA.

Tabla 69. AUC de los parámetros de HRT-III estudiados. Se representa el punto de corte para Sensibilidad (S) y Especificidad (E) óptimas.								
							IC 95%	
	AUC	EE	p	S (%)	E (%)	P. C. Ópt.	Lím. inferior	Lím. superior
GPS	0,844	0,036	<0,001	73,33	83,33	0,64	0,773	0,914
E/P vertical	0,807	0,039	<0,001	70,00	80,00	0,56	0,731	0,884
Área E/P	0,786	0,042	<0,001	67,80	90,00	0,40	0,704	0,868
Área ANR/P	0,779	0,042	<0,001	71,10	83,33	0,65	0,695	0,862
Área ANR	0,728	0,052	<0,001	71,10	70,00	1,20	0,626	0,829
Volum. ANR	0,708	0,055	0,001	75,60	63,33	0,31	0,601	0,815
Área disco	0,582	0,063	0,179	55,60	56,70	1,89	0,458	0,706

AUC: Área bajo la curva. EE: Error estándar. E/P: Relación excavación/papila. GPS: Glaucoma Probability Score. IC: Intervalo de confianza. P. C. Ópt.: Punto de corte óptimo.

Tabla 70. AUC de los parámetros de HRT-III estudiados. Se representa el punto de corte para la Sensibilidad (S) obtenida con una Especificidad (E) fijada al 95%.								
							IC 95%	
	AUC	EE	p	S (%)	P. C. Ópt.		Lím. inferior	Lím. superior
GPS	0,844	0,036	<0,001	56,40	0,82		0,773	0,914
E/P vertical	0,807	0,039	<0,001	54,46	0,70		0,731	0,884
Área E/P	0,786	0,042	<0,001	42,70	0,53		0,704	0,868
Área ANR/P	0,779	0,042	<0,001	43,30	0,47		0,695	0,862
Área del ANR	0,728	0,052	<0,001	17,84	0,48		0,626	0,829
Volum. del ANR	0,708	0,055	0,001	10,00	-0,16		0,601	0,815
Área del disco	0,582	0,063	0,179	11,11	2,55		0,458	0,706

AUC: Área bajo la curva. EE: Error estándar. E/P: Relación excavación/papila. GPS: Glaucoma Probability Score. IC: Intervalo de confianza. P. C. Ópt.: Punto de corte óptimo.

A continuación (Tablas 71 y 72), se muestran las AUC y los resultados detallados por subgrupos de los dos parámetros que mejor discriminaron glaucomas de controles: GPS y el cociente E/P vertical.

Tabla 71. AUC de GPS en los subgrupos del estudio. Se representa el punto de corte para una Sensibilidad (S) y Especificidad (E) óptimas.								
							IC 95%	
	AUC	EE	p	S (%)	E (%)	P. C. Ópt.	Lím. inferior	Lím. superior
HTO	0,588	0,074	0,243	56,70	63,33	0,37	0,442	0,733
G. Incip.	0,782	0,061	<0,001	76,70	70,00	0,43	0,663	0,901
G. Mod.	0,804	0,059	<0,001	83,80	73,33	0,50	0,690	0,919
G. Avanz.	0,945	0,027	<0,001	83,33	93,33	0,79	0,891	0,999
GPAA	0,844	0,036	<0,001	73,33	83,33	0,64	0,773	0,914

AUC: Área bajo la curva. EE: Error estándar. IC: Intervalo de confianza. P. C. Ópt.: Punto de corte óptimo.

Tabla 72. AUC de GPS en los subgrupos del estudio. Se representa el punto de corte para la Sensibilidad (S) obtenida con una Especificidad (E) fijada al 95%.								
							IC 95%	
	AUC	EE	p	S (%)	P. C. Ópt.		Lím. inferior	Lím. superior
HTO	0,588	0,074	0,243	13,30	0,83		0,442	0,733
G. Incip.	0,782	0,061	<0,001	45,40	0,83		0,663	0,901
G. Mod.	0,804	0,059	<0,001	46,70	0,83		0,690	0,919
G. Avanz.	0,945	0,027	<0,001	76,70	0,84		0,891	0,999
GPAA	0,844	0,036	<0,001	56,40	0,82		0,773	0,914

AUC: Área bajo la curva. EE: Error estándar. IC: Intervalo de confianza. P. C. Ópt.: Punto de corte óptimo.

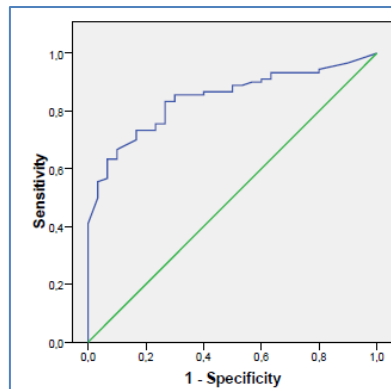


Figura 67. Curva ROC de GPS (HRT-III) que muestra la capacidad de este parámetro para clasificar un análisis como glaucoma.

Tabla 73. AUC del cociente E/P vertical determinado por HRT-III en los subgrupos del estudio. Se representa el punto de corte para una Sensibilidad (S) y Especificidad (E) óptimas.

							IC 95%	
	AUC	EE	p	S (%)	E (%)	P. C. Ópt.	Lím. inferior	Lím. superior
HTO	0,629	0,073	0,086	53,33	70,00	0,53	0,486	0,772
G. Incip.	0,754	0,063	0,001	63,33	80,00	0,56	0,631	0,877
G. Mod.	0,741	0,064	0,001	63,33	76,70	0,55	0,615	0,867
G. Avanz.	0,927	0,035	<0,001	80,00	100,00	0,73	0,858	0,997
GPAA	0,807	0,039	<0,001	66,70	75,00	0,56	0,731	0,884

AUC: Área bajo la curva. EE: Error estándar. IC: Intervalo de confianza. P. C. Ópt.: Punto de corte óptimo.

Tabla 74. Áreas bajo la curva ROC del cociente E/P vertical determinado por HRT-III en los subgrupos del estudio. Se representa el punto de corte para la Sensibilidad (S) obtenida con una Especificidad (E) fijada al 95%.

						IC 95%	
	AUC	EE	p	S (%)	P. C. Ópt.	Lím. inferior	Lím. superior
HTO	0,629	0,073	0,086	6,73	0,68	0,486	0,772
G. Incip.	0,754	0,063	0,001	43,33	0,69	0,631	0,877
G. Mod.	0,741	0,064	0,001	40,00	0,70	0,615	0,867
G. Avanz.	0,927	0,035	<0,001	80,00	0,71	0,858	0,997
GPAA	0,807	0,039	<0,001	54,46	0,70	0,731	0,884

AUC: Área bajo la curva. EE: Error estándar. IC: Intervalo de confianza. P. C. Ópt.: Punto de corte óptimo.

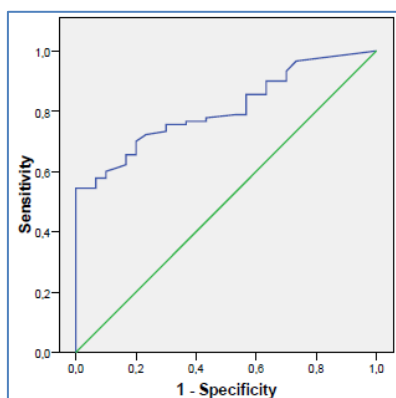


Figura 68. Curva ROC del índice excavación/papila vertical (HRT-III) en el grupo de GPAA.

Análisis comparativo

En las tablas 75 y 76 se muestran de forma comparativa los resultados de la capacidad diagnóstica de GDF (Laguna ON_hE) y los cuatro parámetros estructurales que obtuvieron las mayores AUC en el estudio: espesor CFNR (Spectralis OCT), GPS (HRT-III), cociente E/P vertical (HRT-III), y relación área E/área P (HRT-III). En la figura 69 se hallan representadas de forma simultánea estas cinco curvas ROC. Cabe recordar que los otros tres parámetros globales de Laguna ON_hE (Hb 8 y 20, Hb total y cociente C/D estimado) obtuvieron AUC mayores que las de los otros dispositivos (Tabla 57 y 58), pero se decidió utilizar GDF como representante único de la colorimetría para simplificar la representación gráfica y mostrar mejor la comparación entre métodos diferentes.

Tabla 75. Comparación de las AUC de los parámetros con mejor rentabilidad diagnósticas para GPAA de todos los métodos estudiados. Se representa el punto de corte para Sensibilidad (S) y Especificidad (E) óptimas.

							IC 95%	
	AUC	EE	p	S (%)	E (%)	P. C. Ópt.	Lím. inferior	Lím. superior
GDF-Hb^a	0,957	0,018	<0,001	80,00	100,00	-6,50	0,922	0,992
CFNR-OCT^b	0,870	0,032	<0,001	72,20	83,33	84,00	0,807	0,933
GPS-HRT-III^c	0,844	0,036	<0,001	73,33	83,33	0,64	0,773	0,914
E/P vertical-HRT-III^d	0,807	0,039	<0,001	70,00	80,00	0,56	0,731	0,884
Área E/P-HRT-III^e	0,786	0,042	<0,001	67,80	90,00	0,40	0,704	0,868

Hanley/McNeil:

a vs b: p = 0,055; a vs c: p = 0,004*; a vs d: p = 0,001*; a vs e: p < 0,001*

b vs c: p = 0,603; b vs d: p = 0,245; b vs e: p = 0,126

c vs d: p = 0,384; c vs e: p = 0,152

d vs e: p = 0,409

*p<0,05

Los parámetros aparecen ordenados por orden decreciente de su capacidad diagnóstica para GPAA.

AUC: Área bajo la curva. CFNR: Cara de fibras nerviosas de la retina. EE: Error estándar. E/P: Relación excavación/papila. GDF: Función discriminante de glaucoma. GPS: Glaucoma Probability Score. IC: Intervalo de confianza. P. C. Ópt.: Punto de corte óptimo.

Tabla 76. Comparación de las AUC de los parámetros con mejor rentabilidad diagnósticas para GPAA de todos los métodos estudiados. Se representa el punto de corte para la Sensibilidad (S) obtenida con una Especificidad (E) fijada al 95%.

							IC 95%
	AUC	EE	p	S (%)	P. C. Ópt.	Lím. inferior	Lím. superior
GDF-Hb^a	0,957	0,018	<0,001	78,90	-5,50	0,922	0,992
CFNR-OCT^b	0,870	0,032	<0,001	65,60	76,90	0,807	0,933
GPS-HRT-III^c	0,844	0,036	<0,001	56,40	0,82	0,773	0,914
E/P vertical-HRT-III^d	0,807	0,039	<0,001	54,46	0,70	0,731	0,884
Área E/P-HRT-III^e	0,786	0,042	<0,001	42,70	0,53	0,704	0,868

Los parámetros aparecen ordenados por orden decreciente de su capacidad diagnóstica para GPAA.

AUC: Área bajo la curva. CFNR: Cara de fibras nerviosas de la retina. EE: Error estándar. E/P: Relación excavación/papila. GDF: Función discriminante de glaucoma. GPS: Glaucoma Probability Score. IC: Intervalo de confianza. P. C. Ópt.: Punto de corte óptimo.

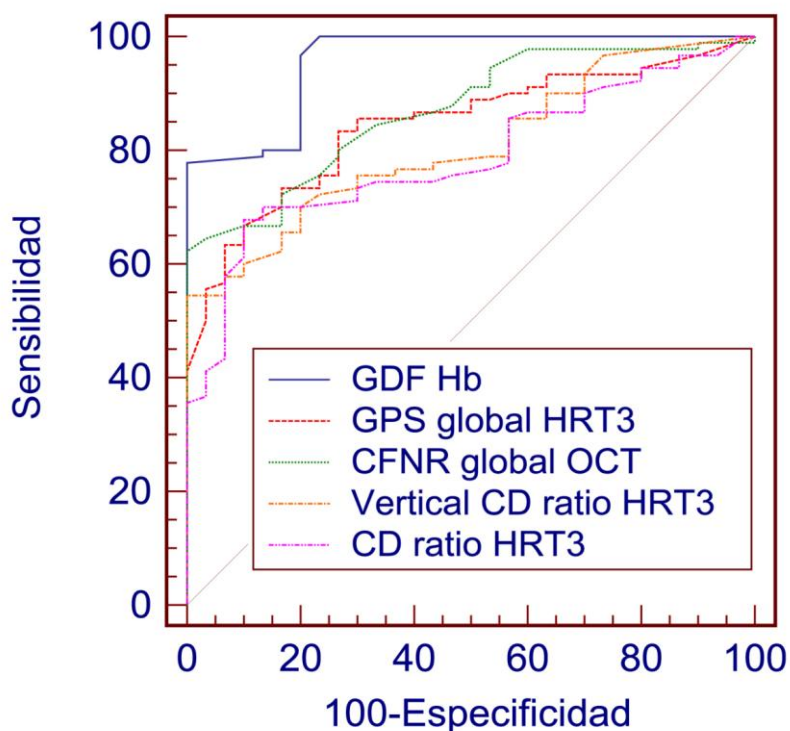


Figura 69. Comparación gráfica en la que se representan simultáneamente las curvas ROC de GDF (colorimetría) y los cuatro parámetros estructurales con la mayor rentabilidad diagnóstica para GPAA en este estudio.

RESULTADOS

Las únicas comparaciones que resultaron significativas fueron las de GDF frente a los parámetros de HRT-III, resultando significativamente superior a las de los parámetros de HRT-III y cercana a la significación frente al espesor de la CFNR de OCT. Las demás múltiples comparaciones entre AUC no encontraron diferencias entre la capacidad diagnóstica de los otros dispositivos empleados.

Como resumen de este bloque, se muestran en la tabla 77 las AUC de los principales parámetros de cada método diagnóstico en los diferentes subgrupos estudiados. Como se ha comentado previamente, se observa que GDF fue el parámetro que mejor clasificó a los sujetos estudiados dentro de cada subgrupo, a excepción del grupo HTO. En segundo lugar se situó OCT. Las diferencias entre métodos fueron menos marcadas en los glaucomas avanzados.

Tabla 77. AUC de los principales parámetros de cada método diagnóstico en los diferentes subgrupos estudiados.

	Espesor CFNR (OCT)	GPS (HRT)	E/P vert (HRT)	GDF (Laguna ON _h E)	Hb 8y20 (Laguna ON _h E)
HTO (DM=-0,2)	0,527	0,588	0,629	0,539	0,494
G. Incip. (DM=4,0)	0,782	0,782	0,754	0,945	0,904
G. Mod. (DM=8,5)	0,869	0,804	0,741	0,936	0,927
G. Avanz. (DM=17,2)	0,959	0,945	0,927	0,991	0,982
GPAA (DM=9,9)	0,870	0,844	0,807	0,957	0,938

DM: media del defecto medio de la perimetría.

5.6. ESTUDIO DE LA PRESIÓN DE PERFUSIÓN OCULAR

En la figura 70 se muestran las relaciones entre PIO y TA (TAD y TAM) con la edad, respectivamente, en el grupo control. Tal y como muestran las gráficas (Fig. 70A, B y C), no se encontraron grandes modificaciones de estos parámetros en función de la edad en los sujetos sanos de la muestra.

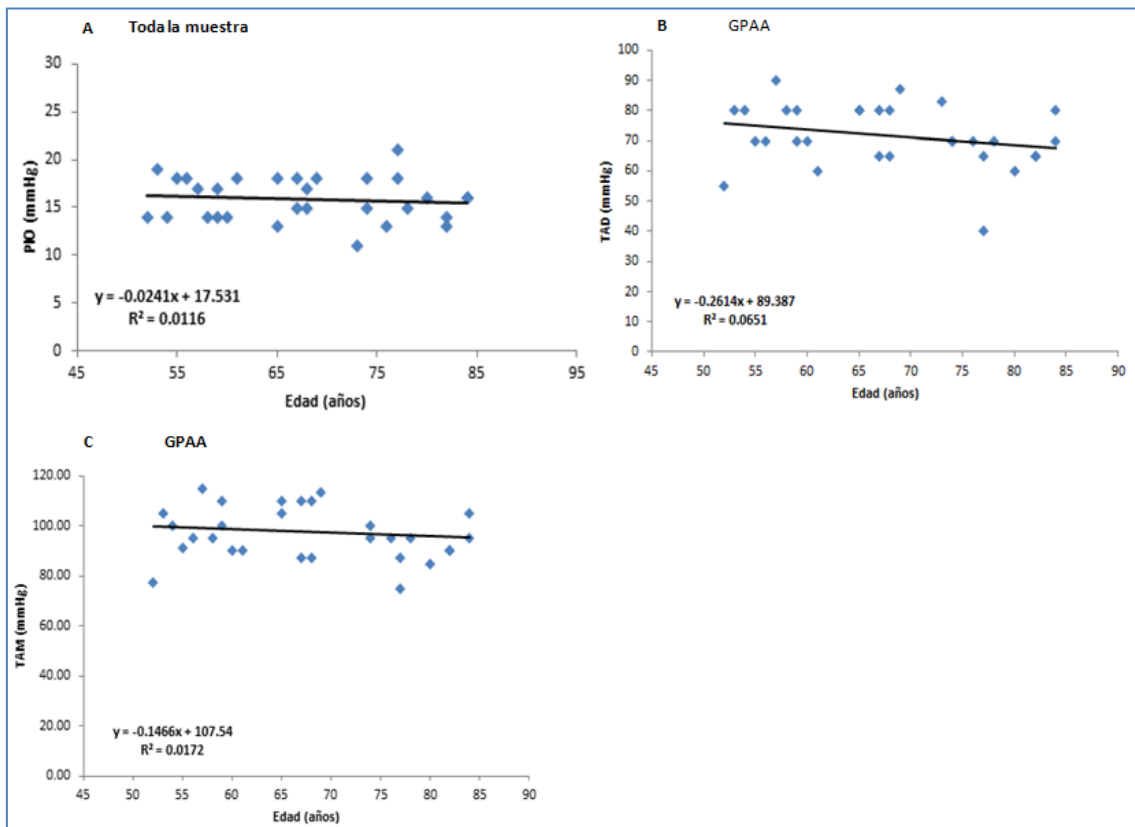


Figura 70. Relación entre edad y PIO (A), TAD (B), y TAM (C), en el grupo control.

RESULTADOS

A continuación se muestran las relaciones de la PPO con la perimetría (Fig. 71A y B), las principales variables de la colorimetría (Fig. 71C y D) y la OCT (Fig. 71E y F), en la muestra global y el grupo de glaucomas. La asociación existente entre la PPO y los parámetros globales de la colorimetría reflejados (GDF y Hb total) se ajustaba mejor a un polinomio de segundo grado. La PPO mostró mejor asociación con la función en la muestra total ($R^2=0,18$ de DM, frente a $R^2=0,06$ de OCT), y con la estructura en los glaucomas ($R^2=0,06$ de OCT, frente a $R^2=0,04$).

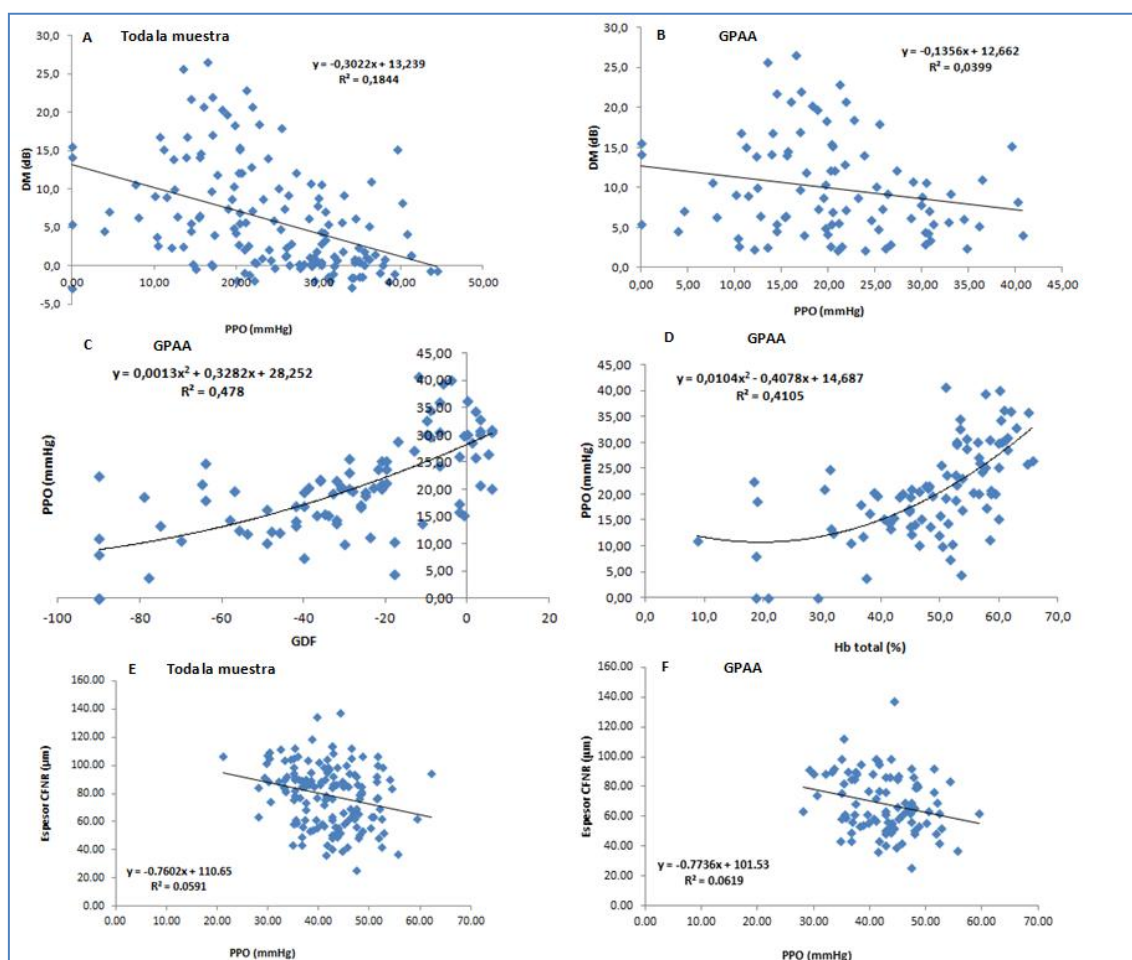


Figura 71. Relación entre PPO y: DM en la muestra global (A), DM en GPAA (B), GDF en el grupo de GPAA (C), Hb global en el grupo de GPAA (D), espesor de la CFNR en la muestra global (E), y espesor de la CFNR en el grupo de GPAA (F).

6. DISCUSIÓN

6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Todos los estudios comentados previamente (de estructura-función)^{311, 312} así como los dos estudios sobre colorimetría previos,^{234, 315} coinciden con el presente en ser estudios observacionales transversales.

La base de datos fue diseñada de tal forma que permitiera procesar correctamente todos los datos con los programas estadísticos. Se establecieron las variables cuantitativas y cualitativas y se codificaron de forma correcta para un análisis posterior adecuado.

Las variables correspondientes a los valores perimétricos se anotaron manualmente desde la pantalla de análisis de datos del ordenador. Las variables correspondientes a la OCT, HRT y colorimetría se exportaron de manera computarizada desde cada programa. De esta forma se fueron incorporando de manera sucesiva a la base de datos.

6.2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA

Población, tamaño muestral y grupos diagnósticos de la muestra

No se realizó ningún análisis de tamaño muestral para el desarrollo de este estudio. Se incluyó un número de pacientes lo suficientemente amplio como para que la muestra siguiera una distribución normal.

El tamaño de la muestra en el presente estudio fue de 150 ojos, de los cuales, 90 eran ojos con glaucoma (Tabla 13). Esto resulta acorde con los tamaños muestrales de otros estudios como el de Andersson en 2011, que comparaba 97 fotografías de la papila con imágenes de HRT de 97 pacientes con glaucoma.³¹⁶ González de la Rosa y col.²³⁴ incluyeron 102 ojos sanos y 101 ojos con glaucoma. Chiba y colaboradores analizaron la correlación entre la interferometría con láser moteado “speckle” aplicada al estudio de la perfusión de la papila óptica con OCT en 38 ojos con glaucoma.¹⁴² En un estudio de correlación estructura-función, Wollstein y col. reclutaron 72 sujetos sanos y 40 pacientes con glaucoma.³¹⁷ De forma similar, Rayward incorporó 106 sujetos con glaucoma en su muestra.³¹¹ Un estudio similar de Reus y Lemij sobre capacidad diagnóstica, en este caso de HRT-III, evaluó también 90 sujetos con glaucoma.³¹⁸ Recientemente, Medina-Mesa y col. han publicado un estudio con objetivos y métodos muy similares a la presente Tesis Doctoral, en el que compararon 121 ojos con glaucoma frente a 100 controles.³¹⁹

En el presente estudio solo fueron incluidos pacientes con GPAA, para así obtener unos datos menos influenciados por el comportamiento de otros tipos de glaucoma en cuanto a la progresión. Se descartaron los pacientes con ángulo cerrado o sospecha de

cualquier forma de glaucoma secundario dado que en este tipo de pacientes la evolución de la enfermedad puede seguir un curso diferente. En otros estudios anteriormente mencionados,^{234, 315} excepto en los trabajos de Rayward y Sánchez-Pulgarín, no se utilizó un criterio diagnóstico tan restrictivo permitiéndose la inclusión a estudio de pacientes con glaucoma secundario. Incluso en uno de los estudios se incluyeron también pacientes con HTO,³²⁰ al igual que en nuestro caso.

En cuanto a la diferenciación por subgrupos de gravedad del glaucoma, se han seguido los criterios de Hodapp referentes al defecto en la sensibilidad campimétrica,^{201,309} incluyendo 30 pacientes por cada subgrupo. Sánchez-Pulgarín³¹² y Leung y col.³²¹ publicaron trabajos con aproximadamente el mismo número de integrantes por subgrupo aplicando este mismo criterio de clasificación. En 2011 Cvenkel y Kontestabile llevaron a cabo un importante estudio de correlación entre el CV y el espesor de la CFNR medida mediante SD-OCT en pacientes con diferentes estadios de glaucoma. Este trabajo resulta útil como referencia comparativa con el presente ya que comparte ciertas similitudes en lo referente a objetivos y diseño.³⁰⁹ Aunque superaba nuestro tamaño muestral global (incluyeron 156 ojos con glaucoma y 55 controles) la división por subgrupos de gravedad de glaucoma es muy semejante a la nuestra: 47 ojos con glaucoma incipiente, 42 con glaucoma moderado y 30 con glaucoma avanzado. Los 37 ojos glaucomatosos restantes correspondieron a lo que se denomina como glaucoma preperimétrico; este grupo se definió como la existencia de neuropatía óptica glaucomatosa en ausencia de defectos campimétricos característicos de glaucoma. En el presente estudio, no se incluyó ningún grupo con estos criterios.

Como se desarrollará a continuación, los grupos resultaron comparables entre sí, ya que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a sexo, edad ni lateralidad (Tablas 14-16).

Criterios de inclusión y exclusión

Entre los criterios de inclusión (Tablas 9-11) cabe destacar que el defecto de refracción debía ser menor a 3 dioptrías esféricas y/o un cilindro menor a 1,5 dioptrías en todos los grupos, ya que la miopía elevada se asocia a un aumento de la longitud axial la cual genera un cambio de amplificación. De tal forma que un cambio de la longitud axial de $\pm 1\text{mm}$ supone una amplificación de 5%, significando esto que en pacientes con una longitud axial mayor los puntos del CV están más separados unos de otros, pudiéndose producir alteraciones entre los diferentes puntos del CV y la parte del nervio óptico que se relaciona con cada punto.³²² Esta consideración acerca de los errores refractivos también ha sido tomada en cuenta en otros estudios similares de correlación entre pruebas diagnósticas de glaucoma.^{234, 309, 323}

Con el objeto de evitar sesgos en el análisis de Hb papilar y la determinación de la PPO, los pacientes con factores cardiovasculares, tales como hipercolesterolemia, diabetes, desórdenes cardiovasculares o hematológicos, no fueron incluidos en el estudio. Por lo tanto, la perfusión papilar no se vio afectada por estos factores, como ya se ha demostrado en estudios previos de nuestro grupo.³²⁴

En relación a la TA, los sujetos catalogados como hipertensos o hipotensos arteriales fueron descartados de la muestra. Sería objeto de otro estudio determinar si sujetos glaucomatosos con cifras muy extremas de TA, tanto por arriba como por

abajo, muestran diferencias en la cantidad de Hb papilar. En este estudio los sujetos del grupo de GPAA se diferenciaban únicamente por su grado de daño glaucomatoso.

Edad

La edad media que presentaron los sujetos en nuestro estudio fue 68,17 años, estableciéndose un rango entre 50 y 85 años. Los sujetos controles presentaban una edad media de 67,80 años (52-84 años) y los sujetos con glaucoma de 69,36 años (50-85 años). La edad media de los sujetos con glaucoma (globalmente y por subgrupos) resultó similar a la de los controles (Tabla 18). Estos valores son comparables con otros estudios como el de Pena-Betancor y col. en el que la edad media de los sujetos sanos fue de 61,7 años y la de los sujetos con glaucoma fue de 64,7 años, sin diferencias significativas entre ambos grupos.³¹⁵ Más joven era el grupo de González de la Rosa y col. antes mencionado en el que la edad media de los sujetos sanos fue de 54,5 años y la de los sujetos con glaucoma fue de 52,9 años, aunque con un rango prácticamente igual al nuestro: 49-87 años.³¹⁶

En un estudio que comparaba CV, con HRT y GDx, Reus y Lemij obtuvieron una media de edad de 60 ± 12 años en los sujetos sanos y de 62 ± 10 años en los pacientes con glaucoma (sin diferencias significativas), lo cual es similar a lo hallado en nuestra muestra.³²⁵ En un estudio de Zangwill en el que se compara la capacidad de OCT y HRT para diferenciar sujetos sanos de sujetos con glaucoma incipiente o moderado, la media de edad fue de 56,1 años y 66,2 años respectivamente,³²⁶ y en la muestra de ojos con glaucoma del estudio de Chiba ya mencionado la edad media fue de 62,7 años, las cuales son más bajas que las de nuestro estudio.

Sexo

El 42,67% de nuestros pacientes fueron hombres y el 57,33% fueron mujeres (Tabla 15). En el estudio de Chiba el 58% de la población fueron mujeres y el 42% hombres. Se considera que esta diferencia no ha influido en los datos obtenidos del estudio.

Pseudofaquia

Como es habitual en los análisis que incluyen pruebas estructurales de glaucoma, se consideró relevante reflejar la condición de fáquico o pseudofáquico de los sujetos reclutados. La presencia de catarata no fue considerada un criterio de exclusión (salvo en el caso de opacidades muy avanzadas), ni tampoco lo fue el haber sido sometido a cirugía de la misma previamente a la inclusión en el estudio. Asumiendo estas premisas, los resultados del presente estudio no encontraron diferencias en la relación pseudofaquia/no pseudofaquia entre controles y glaucomas (por subgrupos y en global). Sin embargo, los HTO fueron un grupo diferente en lo que a esta relación se refiere (Tabla 18), encontrándose un 93% de fáquicos y un 7 % de pseudofáquicos (Tabla 17). En cualquier caso, el análisis llevado a cabo por Laguna ON_hE no se ve afectado por este factor, como ya ha sido demostrado por nuestro grupo.³²⁴ Tampoco esta característica afectó a los resultados finales del presente estudio.

- Los grupos resultaron homogéneos en cuanto a las variables demográficas estudiadas.
- El tamaño muestral fue similar al de estudios parecidos previos, aunque podría haberse considerado la posibilidad de incluir un mayor número de controles.

6.3. METODOLOGÍA

Medida de la TA

Como se ha explicado en el apartado de **MATERIAL Y MÉTODO** la determinación de la TA para los cálculos de la PPO se ha llevado a cabo siguiendo las Guías de Hipertensión Arterial (Tabla 12).¹⁴⁶ Un procedimiento similar para la determinación de la TA ha sido utilizado en otros importantes estudios sobre PPO y glaucoma, como el estudio de Rotterdam de Ramdas y col. (2011).³²⁷ Al igual que en muchos estudios clínicos, la presión arterial braquial se ha utilizado como equivalente de la presión arterial ocular. En sentido estricto, estas dos medidas no son equivalentes ya que cuando un individuo está sentado o de pie la presión arterial ocular es más baja que la presión arterial braquial por el efecto de la gravedad (Fig. 72). Por lo tanto, hay que tener en cuenta que la PPO calculada con la tensión arterial braquial no corregida no es la PPO fisiológica real.¹³⁹

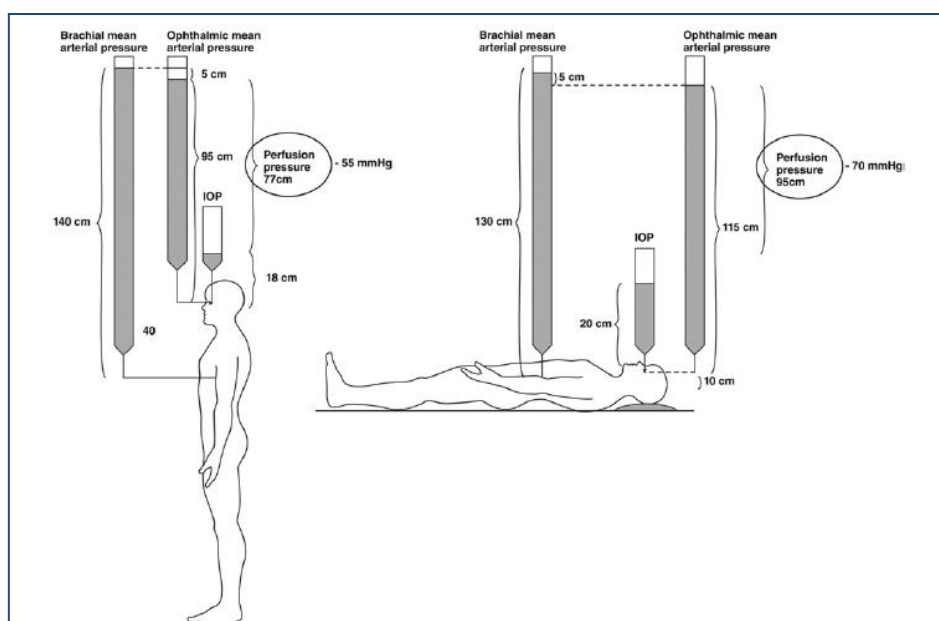


Figura 72. Efecto de la columna hidrostática de la posición postural sobre la tensión arterial y la presión de perfusión ocular. (Tomado de Caprioli y col., 2010).¹³⁹

Consideraciones sobre la medida de la TA:

- Las medidas de TA en la oficina clínica o consulta pueden ser problemáticas tanto por el síndrome de “bata blanca”, en el que los pacientes muestran unas cifras de TA elevadas en la consulta pero no fuera de ella, como por el fenómeno contrario de hipertensión enmascarada, en el que las medidas de la TA en la consulta son más bajas que en otros lugares.
- La monitorización de la TA en el hogar tiene ventajas, pero la TA tiene un ritmo circadiano de 24 horas que incluye un descenso nocturno (una disminución de entre el 10% y el 20% en la TAS y la TAD durante la noche mientras el paciente duerme) y un incremento al principio de la mañana. No todos estos cambios en la TA pueden ser captados con la monitorización doméstica, por lo que pierde algo de relevancia cuando se la compara con la medida ambulatoria de la TA.
- La monitorización ambulatoria de la TA resulta de gran ayuda porque es razonablemente precisa y puede medir la TA cada 15-30 minutos durante 24 horas, proporcionando datos de TA durante actividades rutinarias, el sueño y permitiendo cuantificar la variabilidad a corto plazo de la TA. Además, puede identificar el fenómeno de bata blanca, la hipertensión enmascarada, la hipertensión lábil y la hipotensión ortostática que ocurre en los individuos de edad avanzada con disfunción autonómica.

Sin embargo, aunque las determinaciones doméstica y ambulatoria de la TA han demostrado gran utilidad y valor pronóstico,¹⁴⁶ debido al diseño del presente estudio, la comodidad de los pacientes y la necesidad de realizar todas las exploraciones en un periodo de tiempo corto, la TA se determinó con una sola medida en la consulta. Esta

técnica se ha utilizado por ser la más accesible a los exploradores y la que más se ajustaba al protocolo exploratorio del estudio.

El objetivo de la medida de la TA en este protocolo no era diagnosticar HTA sino registrar las cifras de TA de cada paciente en el momento de las pruebas relacionadas con el glaucoma y de la determinación de PIO, para llegar al cálculo de la PPO (Tabla 3). Como se ha comentado en el apartado de **MATERIAL Y MÉTODO**, los sujetos con HTA fueron eliminados de la muestra (criterio de exclusión para todos los grupos del estudio) (Tablas 9-11), con el objeto de aislar la influencia de la alteración glaucomatosa en la PPO, reduciendo la influencia de la TA.

El hecho de registrar una sola cifra puntual de TA podría haber aumentado las desventajas de la medida de la TA en la consulta, diagnosticando casos con TA puntualmente elevadas como falsas HTA (posibles casos de síndrome de bata blanca) y pasando por alto casos de TA normales o falsamente reducidas (HTA enmascarada). Por el mismo motivo en ambas situaciones, y al haber aplicado el mismo método en todos los casos, se consideró que el posible sesgo de selección se repartía de manera similar en ambas situaciones, no afectando en último término al rigor de la metodología empleada.

Cálculo de la PPO

La PPO se define como la diferencia entre la tensión arterial y venosa de los vasos oculares. En la práctica, la tensión arterial en los vasos oculares es sustituida por la TAM mientras que la PIO aporta una estimación de la tensión ocular venosa. Todo esto resulta en un valor que es fácil de calcular y que tiene importancia ya que varios

estudios han mostrado que se correlaciona con la prevalencia, la incidencia y la progresión del GPAA.^{128,102,128, 144, 145}

La PPO baja como factor de riesgo para desarrollar glaucoma ha sido un hallazgo consistente en estudios poblacionales transversales y longitudinales.³²⁸ El mecanismo sugerido sería que una reducción de la PPO por debajo de un nivel crítico sobrepasa los mecanismos de autorregulación, conllevando un flujo sanguíneo reducido en la papila del nervio óptico.³²⁹ Se considera que esto es pronunciado en sujetos con autorregulación deficitaria, originando un FSO inestable (concepto de daño de la reperusión).¹²³

Actualmente, la PPO se utiliza para estimar riesgos de forma individual, pero dado que no se ha definido un valor diana de PPO, la intervención terapéutica directa resulta dificultosa. Sin embargo, se debe tener en cuenta que una reducción de la PIO conlleva un incremento de la PPO.^{330, 331}

La fórmula utilizada para el cálculo de la PPO en este estudio está ampliamente avalada por la bibliografía.^{142, 143} Sin embargo, hay que destacar que, como todas las fórmulas empleadas (Tabla 3), no deja de ser una medida teórica que se correspondería con la estimación de la posible tensión de la entrada de sangre en la ACR antes de penetrar en el nervio óptico.

Perimetría

El procedimiento más generalizado para la estimación del daño funcional glaucomatoso es el estudio del CV con fondo y estímulo blancos (blanco-blanco), que se viene realizando por procedimientos automáticos desde hace un cuarto de siglo. Por ello se estableció como “gold standard”, como se ha hecho en otros estudios de

comparación de dispositivos diagnósticos en glaucoma.^{321, 326, 332} Establecer cuándo un CV es normal y cuándo glaucomatoso es, sin embargo, un problema no completamente resuelto. Los criterios propuestos han sido múltiples y los resultados igualmente variados. Aunque el tipo de muestra empleada y el programa utilizado influyen decisivamente en los resultados, una revisión general de la bibliografía^{333, 334} y de algunas comunicaciones en reuniones científicas indica que esta técnica tiene un promedio de sensibilidad y especificidad de aproximadamente un 87%-86%, respectivamente.³³⁵⁻³³⁷

La perimetría utilizada para este estudio fue la perimetría Octopus, mediante la estrategia TOP G1 30º. Esta misma metodología fue empleada por Rayward y Sánchez-Pulgarín en sus trabajos.^{311, 312} En el estudio mencionado previamente de Cvenkel y Kontestabile también se empleó este tipo de perimetría con buenos resultados en la determinación de la correlación con el espesor de la CFNR.³⁰⁹ En los trabajos más recientes sobre colorimetría, el grupo de González de la Rosa y col. han preferido emplear la nueva perimetría blanco-blanco Spark (*Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Alemania*).^{234, 315, 319}

Se ha descrito que Octopus TOP tiene una sensibilidad del 94,4% en el diagnóstico del glaucoma precoz cuando se usa un criterio de anormalidad de LV mayor de 6 dB³³⁸. En los últimos años, se ha modificado este criterio para discriminar entre campos visuales normales y patológicos, estableciéndose un punto de corte de LV mayor de 7 dB, menos estricto que el anterior.³³²

La estrategia TOP fue introducida por González de la Rosa en 1996. Su ventaja es la reducción del tiempo de exploración a menos de la mitad, evitando los artefactos por

el efecto fatiga del paciente, con una excelente correlación con la estrategia convencional de Bracketing ($r=0,998$ para la sensibilidad media y $r=0,002$ para el porcentaje de puntos patológicos).¹⁹⁶ En el presente trabajo, no se registró el tiempo de duración de la realización de la prueba.

Al igual que en todos los estudios realizados con perimetría en glaucoma, se ha clasificado a los pacientes en base al DM del CV para determinar el estadio del glaucoma.³⁰⁹ Este parámetro identifica el defecto de sensibilidad retiniana en todos los puntos analizados por la campimetría respecto a la población normal para una edad determinada eliminando la influencia de la edad a la hora de analizar los resultados. La determinación de estudiar los valores absolutos en apostilbios fue estipulada de esta manera ya que las correlaciones han sido llevadas a cabo con los valores absolutos de la colorimetría. De esta manera, las correlaciones sectoriales se realizaron con variables medidas en escala lineal. Esta estrategia sigue las pautas de investigadores ya mencionados.^{311, 312}

OCT

La OCT fue originalmente utilizada para evaluar el espesor de la CFNR en glaucoma, pero las actualizaciones de “software” recientes permiten también el análisis de la papila del nervio óptico. La inmensa mayoría de los estudios sobre correlación estructura-función han utilizado HRT para las medidas de los parámetros de la papila del nervio óptico, y OCT o GDx para las medidas del espesor de la CFNR peripapilares, como es el presente caso (HRT-III y Spectralis OCT, respectivamente).

Este instrumento de diagnóstico por imagen ha sufrido variaciones a lo largo del tiempo que le ha permitido superar algunas de las limitaciones que inicialmente

presentaba. Estos cambios también han afectado tanto al software de captura y análisis de imágenes como a las bases de datos normativas incorporadas en esta herramienta que han ido aumentando de volumen. Es inocua para el paciente, rápida y sencilla de realizar.

La decisión de utilizar sectores de CFNR distintos a los ofrecidos por Spectralis permitió llevar a cabo un estudio de correlación sectorial con la colorimetría, hecho no examinado hasta la fecha con Laguna ON_hE 1.0. El elevado número de cortes y el detallado barrido que ofrece este dispositivo permitió realizar esa redistribución en ocho nuevos sectores. En 2012, Rayward propuso ya esta idea: utilizando un análisis factorial, similar al que se realizó con la perimetría, de todos los datos individuales de espesor de CFNR en cada uno de los 768 puntos escaneados, pudo reagruparlos en nuevos sectores radiales diferentes en número, distribución y disposición.³¹¹

Éste es el primer trabajo que emplea esta plataforma de OCT para su comparación con la colorimetría. Los tres trabajos previos similares emplearon Cirrus-HD (*Cirrus, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA*).^{234, 315, 319}

HRT

En este trabajo se decidió valorar los parámetros de la papila del nervio óptico mediante HRT, como método clásico en esta tarea. Al igual que OCT, es un método inocuo y no invasivo. Algunos estudios en grandes poblaciones de HTO han demostrado que las medidas obtenidas con HRT se corresponden bien con las estimaciones basadas en la estereofotografía de la relación entre el diámetro E/P tanto horizontal como vertical. Además, se ha visto que esas asociaciones permanecen tras el ajuste por edad, área de disco y PIO.²¹¹

No obstante, trabajos recientes que utilizan las nuevas actualizaciones de software de algunas plataformas de OCT-SD para estudiar no solamente la CFNR sino también las características de la papila concluyen que existe una baja concordancia entre ambos instrumentos, superando la OCT a HRT en algunos casos.³³⁹ Los autores de estos estudios sugieren que el hecho de que HRT utilice un plano de referencia arbitrario para separar el ANR de la excavación constituye una limitación de esta técnica. Como ya se ha comentado en la presentación de las técnicas de imagen en el bloque de [MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE GLAUCOMA](#), HRT define su plano de referencia 50 μm posterior al margen papilar temporal. Sin embargo, la localización del plano de referencia podría cambiar a medida que el glaucoma progresa y aparece pérdida del ANR. Por tanto, la variabilidad de las medidas podría incrementarse con la gravedad de la patología.²⁰⁸

Otro aspecto a considerar en relación a la metodología de HRT es la delimitación del borde papilar. El trazado del borde papilar en las imágenes HRT es difícil, tedioso, subjetivo y tiene baja reproducibilidad.³⁴⁰ Hay diferentes estudios que sugieren que es posible diagnosticar precozmente el glaucoma si se analizan los parámetros referentes a la forma de la papila. La mayoría de estos métodos se basan en el dibujo manual de la papila. Si la definición del trazado del margen de la papila (línea de contorno) pudiera realizarse de forma automática, esto ayudaría mucho para lograr una clasificación objetiva.³⁴¹

Con respecto a los parámetros utilizados, dado que las divisiones en sectores de la papila que hace Laguna ON_hE para analizar la cantidad de Hb no son iguales a las del HRT en cuanto a tamaño en grados y orientación, y que el software de HRT no permite

la redistribución de sus medidas en otros sectores agrupados arbitrariamente como Spectralis-SD OCT, no fue posible establecer correlaciones ni comparar las variables por sectores de HRT con las variables por sectores de Laguna ON_hE. Si bien es cierto que en algunos trabajos de correlación con perimetría, se han utilizado los valores de los parámetros de HRT en los diversos sectores papilares en lugar de los valores globales,³⁴² en muchos casos estas correlaciones por sectores resultaron igual de fuertes que las correlaciones de los parámetros globales.³⁴² Por todos estos motivos, solamente se introdujeron en el análisis variables de HRT de carácter global.

Atendiendo a este criterio, se establecieron para el estudio los parámetros globales que han sido descritos como los más representativos y con mayor rentabilidad diagnóstica en diversas publicaciones sobre estos instrumentos y en estudios sobre correlación estructura-función en glaucoma:

- Área del disco óptico global^{207, 343, 344}
- Área del anillo neuroretiniano global^{207, 323, 343, 345-351}
- Volumen del anillo neuroretiniano global^{323, 350-352}
- Relación entre el área de anillo neuroretiniano y el área de papila global^{323, 353}
- Relación entre el área de excavación papilar y el área de papila global^{343, 344, 349-351}
- Relación entre la excavación papilar y el disco óptico en el eje vertical global^{142, 323, 352, 353}
- Se utilizó también el parámetro "Glaucoma Probability Score" (GPS) global^{307, 323}

Sin embargo, como se ha adelantado, en otros estudios se han utilizado los parámetros de HRT por sectores.^{325, 345} Los resultados de Gardiner y col. indicaron que el adelgazamiento del ANR en algunas áreas es más significativo que en otras, en términos de predicción de la pérdida funcional, en particular en las áreas polares de la

papila. lester y col. encontraron que el sector de 90º superior y el sector de 90º inferior aportaban más información en la predicción de la pérdida de campo visual que los sectores temporal o nasal.³⁴² Esto podría apoyar ciertas limitaciones del poder predictivo de los índices globales de HRT.

Colorimetría

Laguna ON_hE es un nuevo método que permite medir la cantidad de Hb papilar utilizando fotografías del fondo de ojo. Ha sido utilizado ya para el diagnóstico precoz de la neuropatía óptica glaucomatosa, demostrando una elevada precisión y una capacidad diagnóstica similar a las pruebas funcionales y estructurales clásicamente empleadas en glaucoma. Un estudio previo llevado a cabo por nuestro grupo ya demostró la reproducibilidad de Laguna ON_hE para medir la Hb papilar tanto en ojos glaucomatosos como sanos.³⁰⁸ Así mismo, este método ha sido aplicado también en el estudio de patologías neurológicas como la esclerosis múltiple³⁵⁴ o la enfermedad de Parkinson,² demostrando una buena capacidad diagnóstica. Sin embargo, esta nueva tecnología no ha sido utilizada previamente para el análisis papilar de sujetos con HTO, lo cual es aportado por el presente estudio.

A la hora de comparar la metodología empleada con estudios previos se encuentra la limitación de que existen pocos trabajos publicados que utilicen el dispositivo Laguna ON_hE en su aplicación al glaucoma,^{234, 308, 315, 355} ya que se trata de un prototipo de reciente diseño. La metodología empleada con este dispositivo en esta Tesis sigue las pautas utilizadas por nuestro grupo en los mencionados estudios.

Se pueden reseñar determinadas ventajas que aporta este nuevo dispositivo diagnóstico:

- Es una técnica de medida relativamente fácil de aplicar, no invasiva y económica al mismo tiempo. En la práctica clínica, resulta más accesible que otros instrumentos utilizados hasta el momento con objetivos similares, como por ejemplo el doppler color, cuyo manejo clínico es complicado, de más difícil valoración e interpretación y menos rentable económicamente.
- Es aplicable a diferentes retinógrafos-no midriáticos e instrumentos comercializados, que se encuentran disponibles en la actualidad en la mayoría de los servicios oftalmológicos. Sin embargo, cada cámara requiere una calibración específica de la función basada en medidas adquiridas de una serie de sujetos sanos.³⁰⁸
- Permite el seguimiento en el tiempo de los pacientes, y la detección de progresión o nuevos eventos entre visitas.
- Desde un punto de vista técnico, más relacionado con el procesamiento automático de la imagen, que es un aspecto relevante en el desarrollo de este proyecto, es importante destacar que los sistemas actuales de ayuda al diagnóstico de enfermedades oculares son semi-automáticos. Los sistemas basados en la información suministrada por las imágenes de fondo de ojo implican el trazado manual o semi-automático del contorno de la papila y otras estructuras de la papila del nervio óptico. Sin embargo, en el campo de la investigación, están comenzando a aparecer sistemas que tratan de minimizar la intervención humana en el proceso de segmentar e identificar diferentes

estructuras de la papila del nervio óptico. El programa Laguna ON_hE incorpora un sistema de segmentación automática que utiliza algoritmos matemáticos capaces de identificar los vasos retinianos y el borde de la papila del nervio óptico. Esto permite al explorador verificar y corregir los resultados obtenidos manualmente.

- Se ha conseguido la semiautomatización en la delimitación de la papila del nervio óptico en las retinografías.

No obstante, resulta conveniente discutir también una serie de consideraciones en cuanto a la metodología que el dispositivo sigue en su análisis papilar:

- **Localización automática de la papila** (Fig. 35): en la práctica totalidad de análisis de este estudio el dispositivo localizó y centró correctamente el disco óptico.
- **Determinación semiautomática del borde papilar** (Fig. 35): la diferencia en el tamaño y la morfología que puede adoptar la papila y la excavación en los pacientes con glaucoma podría influir en la capacidad de Laguna ON_hE para identificar y delimitar el disco óptico, así como en el análisis de Hb.

Se han descrito varios tipos de papilas en función de su apariencia clínica:³⁵⁶

- A. Papila glaucomatosa focal (tipo 1): alteraciones localizadas en el espesor del ANR (Fig. 73A). En estos casos, el análisis de Laguna ON_hE no se vería afectado, ya que localizaría adecuadamente el reborde papilar y efectuaría el análisis de Hb por sectores.
- B. Papila glaucomatosa miópica (tipo 2): se trata de discos oblicuos, con atrofia peripapilar y crecientes temporales, y excavaciones difíciles de definir (Fig. 73B). Son el tipo que más inconvenientes podría generar a la hora de aplicar el

análisis de Laguna ON_hE: la delimitación semiautomática del reborde papilar puede ser compleja por su morfología no circular y las amplias zonas de atrofia. En el presente estudio, la miopía elevada representaba un criterio de exclusión por lo que se evitaron este tipo de discos ópticos complejos en el análisis de Hb. Así mismo, para evitar la influencia de este factor, los casos con papilas oblicuas fueron excluidos del estudio.

- C. Papila esclerótica senil (atrófica glaucomatosa) (tipo 3): se trata de discos con un halo de atrofia en los 360° de su perímetro (Fig. 73C). Mediante la delimitación semiautomática del programa, es posible dejar el halo de atrofia por fuera del análisis, sin que eso afecte al análisis de Hb. Si se incluyera, el “software” de colorimetría podría identificar esos sectores más pálidos correspondientes a la atrofia y catalogarlos como falsamente incluidos dentro del tejido papilar. En este sentido, este método supera a otros dispositivos como OCT que, al analizar las estructuras peripapilares, es más propenso a verse afectado por sectores de atrofia situados por fuera del ANR.
- D. Aumento generalizado de la excavación papilar (tipo 4) (Fig. 73D): por el mismo motivo que el tipo 1, el análisis de Laguna ON_hE no se vería afectado.

No existe un consenso acerca de la definición del margen clínico de la papila sobre las fotografías papilares o las imágenes de HRT. El borde del ANR frecuentemente es indistinguible y su determinación mediante HRT se basa en un plano de referencia arbitrario. Si se define el borde papilar como la terminación de la membrana de Bruch, sería esperable que la OCT ofreciera una determinación más precisa del disco óptico.³³⁹

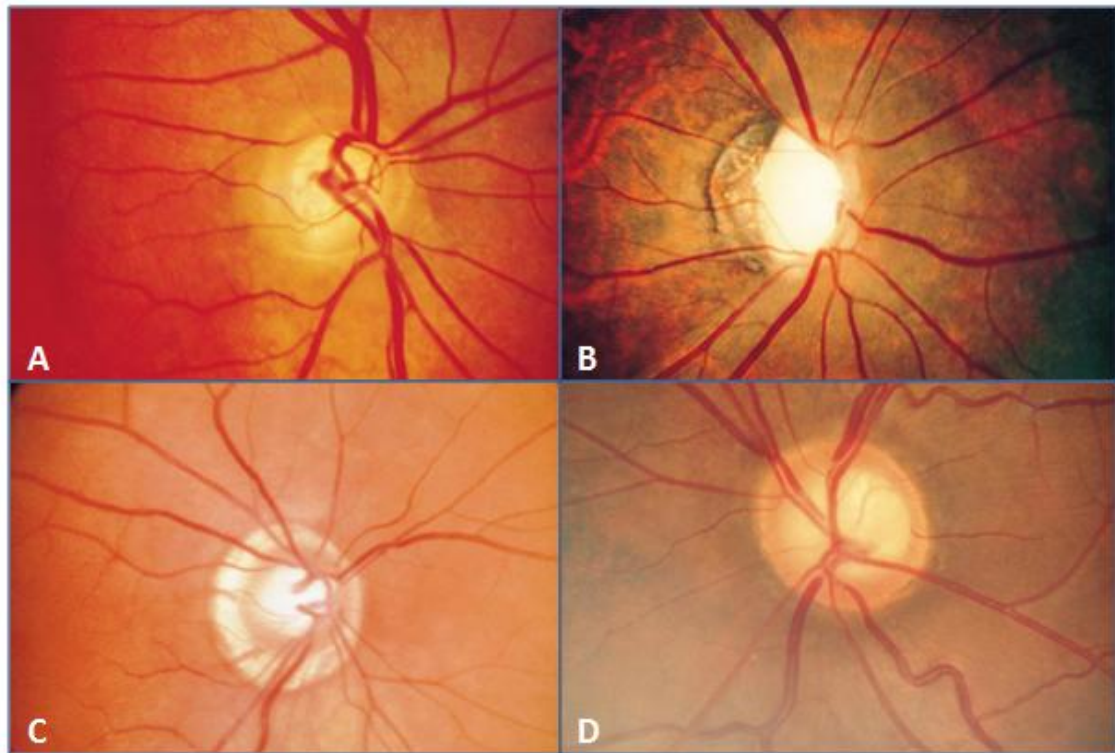


Figura 73. Clasificación de las diferentes apariencias de los discos ópticos glaucomatosos. **(A)** Papila glaucomatosa focal: se aprecia una pérdida localizada del ANR a nivel superotemporal. **(B)** Papila glaucomatosa miópica: la papila está inclinada y presenta un gran creciente temporal de atrofia peripapilar así como adelgazamiento del ANR a nivel superior e inferior. **(C)** Papila esclerótica senil (atrófica glaucomatosa): la papila presenta una excavación poco profunda con lados de suave pendiente y un creciente de atrofia peripapilar 360° con esclerosis corioidea. **(D)** Aumento generalizado de la excavación papilar: la excavación está uniformemente agrandada y no existen áreas localizadas de pérdida focal de tejido del ANR. (Tomado de Broadway y col., 1999)

En un estudio reciente sobre la anatomía del borde papilar, Reis y col.³⁵⁷ localizaron la papila óptica en fotografías y datos de OCT de 10 sujetos normales y 30 pacientes con glaucoma y vieron que el margen papilar determinado clínicamente no coincidía con la terminación de la membrana de Bruch detectada mediante OCT. El borde papilar percibido clínicamente se situaba fuera de la apertura de la membrana de Bruch tanto en los sujetos normales como en los glaucomatosos. En esta línea, estudios precisos con OCT de alta resolución han destacado la importancia de estos datos, proponiendo la apertura

de la membrana de Bruch como un parámetro relevante a tener en cuenta en la exploración de la papila del nervio óptico en glaucoma.³⁵⁸

En cualquier caso, al igual que ocurre en HRT, la delimitación del borde papilar introduce un agente de variabilidad dependiente del explorador. Igualmente, en ocasiones, al hacer la delimitación papilar puede englobarse erróneamente algo de atrofia peripapilar dentro del área de análisis y eso podría modificar el resultado de la cantidad de Hb.

- **Utilización de los vasos centrales de la retina como referencia de color:** Laguna ON_hE obtiene una medición reproducible de la cantidad de Hb papilar gracias al patrón de referencia que utiliza, que es el nivel de Hb en los vasos retinianos centrales en su camino a través de la papila, y que se ven afectados por las mismas variables que el resto de tejidos. Así, la Hb se puede medir en cualquier punto o sector papilar utilizando la misma fórmula para definir las características cromáticas del tejido y los vasos de referencia.^{234, 359} Además, como se ha visto con la angiografía-OCT, el calibre de los vasos retinianos no experimenta aparentemente cambios en sujetos con glaucoma, por lo que sería un buen criterio para utilizarlos como estructura de referencia.³⁰⁰

- La metodología de las pruebas diagnósticas empleadas se ajustó al protocolo establecido y se encuentra avalada por la bibliografía
- La colorimetría fotográfica aporta determinadas ventajas metodológicas al estudio de las papilas ópticas en glaucoma. No obstante, el dispositivo presentado tiene también algunas limitaciones técnicas.

6.4. RESULTADOS DE PIO, TA Y PPO

No se encontraron diferencias significativas entre grupos en cuanto a TAD. La TAS resultó diferente entre HTO y controles y entre HTO y GPAA, y también se encontraron diferencias entre el grupo de HTO y los GPAA en la PPO (Tabla 19).

La PPO diastólica baja se ha considerado clásicamente como un factor de riesgo para desarrollar glaucoma. En algunos trabajos se ha visto asociación entre una baja TAD y la reducción del espesor de la CFNR,³⁶⁰ e incluso en grandes estudios poblacionales (como el “Thessaloniki Eye Study”) se ha identificado una posible asociación de riesgo entre la baja PPO diastólica y el GPAA.³⁶¹ Nuestros resultados no mostraron correlación significativa entre TAD y espesor global de la CFNR en los diferentes subgrupos de estudio, aunque sí se encontró una correlación significativa débil en el grupo conjunto de GPAA ($r=-0,207$; $p=0,05$).

Los resultados de PIO y PPO no mostraron diferencias significativas entre los subgrupos de glaucoma estudiados y los controles. En cambio, sí se vieron diferencias significativas entre HTO y controles (Tabla 19). Los pacientes con GPAA recibían tratamiento hipotensor tópico por lo que sus PIO estaban controladas en su inmensa mayoría y este hecho podría haber igualado las PPO entre los subgrupos. En la presente Tesis Doctoral no se discriminó el análisis por el factor “tratamiento hipotensor”, lo cual podría explicar estos resultados. Un análisis más detallado permitió ver que, aunque los sujetos con HTO también estaban bajo tratamiento hipotensor, su PIO media resultó superior a la de los controles (Tabla 19). Una posible explicación podría ser la diferencia en la intensidad de tratamiento y las distintas PIO objetivo que se buscan en cada subgrupo. Así, las cifras de PIO mostraron valores más

bajos, y similares a los controles, en glaucomas moderados y avanzados (en los que la PIO objetivo es más baja y el tratamiento hipotensor más intenso) que en HTO (en los que el tratamiento depende del riesgo y de las cifras de PIO).

En conclusión, dado que la PIO formaba parte de la fórmula empleada para la estimación de la PPO (Tabla 3), la PIO más elevada en el grupo HTO conllevó una PPO por lo tanto más reducida en dicho grupo. Estos resultados deben interpretarse con cautela y tener en cuenta la posible influencia del tratamiento tópico antiglaucomatoso en las cifras de PIO de los distintos subgrupos diagnósticos. El diseño de un estudio multivariante, podría ayudar a cuantificar en qué medida estos factores influyen entre sí, así como a identificar posibles factores de confusión.

- Los grupos resultaron homogéneos en cuanto a la tensión arterial diastólica.
- La PPO resultó menor en HTO que en controles y GPAA.
- El tratamiento antiglaucomatoso podría influir en algunos de estos resultados, por lo que debe tenerse en cuenta a la hora de interpretarlos.

6.5. RESULTADOS DE LOS DISPOSITIVOS DIAGNÓSTICOS

6.5.1. RESULTADOS DE LA PERIMETRÍA

El valor medio de DM en la muestra total estudiada fue $5,90 \pm 6,82$ dB (-2,93; 26,10). Rayward obtuvo cifras muy similares en su estudio de correlación estructura-función, empleando también TOP: $6,97 \pm 3,88$ dB (-0,54; 19,10).³¹¹

La media del DM en el grupo GPAA fue $9,9 \pm 6,1$ dB (2,1 - 26,5). Esta cifra resulta compensada entre las cifras más extremas de este parámetro dentro del grupo GPAA (de 2 dB a más de 20 dB), incluyéndose dentro del rango del glaucoma moderado (de 6 dB a 12 dB). Este resultado responde seguramente a la igual composición en número de integrantes de los subgrupos de GPAA ($n=30$) y a la inexistencia de grandes desviaciones en este parámetro. En un estudio previo con Laguna ON_hE, Méndez reclutó una muestra de 18 ojos con GPAA y obtuvo un DM de $5,78 \pm 3,89$ dB (TOP), lo cual reflejaba una menor gravedad de la muestra en términos de afectación de la sensibilidad perimétrica.³⁰⁸ González de la Rosa y col. obtuvieron un DM de $-9,30 \pm 9,25$ dB, utilizando la perimetría Spark, con un tamaño muestral más parecido al del presente trabajo ($n=103$).²³⁴ Cabe destacar que en dichos estudios no se realizó una diferenciación de los glaucomas en función de la gravedad del mismo. Sánchez, en una muestra muy similar a la del presente estudio dividida en tres subgrupos de 30 sujetos de diversa gravedad de la enfermedad, obtuvo resultados prácticamente idénticos para este parámetro: $9,89 \pm 5,81$ dB (2,1 - 26,5).³¹²

Como cabría esperar, en el estudio comparativo no se hallaron diferencias en los parámetros campimétricos entre controles y HTO pero sí entre controles y glaucomas

(Tabla 21). El DM fue progresivamente mayor en cada grupo de glaucoma a medida que avanzaba la gravedad de la patología, siendo esa diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo control. El DM en el grupo HTO fue incluso menor que en grupo control, sin ser esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,273$). Por lo tanto, el grupo HTO resultó similar al control ya que, atendiendo a los criterios de inclusión y a la propia definición de HTO, estaba constituido por sujetos sin afectación del CV, y que únicamente se diferenciaban de los sanos en sus cifras de PIO.

6.5.2. RESULTADOS DE OCT

El espesor de la CFNR determinado mediante OCT Spectralis resultó muy similar entre HTO y controles (Tabla 22). La CNFR se adelgazaba progresivamente a medida que avanzaba el estadio de gravedad del glaucoma, hallándose diferencias estadísticamente significativas con respecto a los controles sanos ($p < 0,001$, Tabla 22).

En nuestra muestra, el espesor medio global de la CFNR en ojos controles fue $95,40 \pm 13,34 \mu\text{m}$ y en glaucomas incipientes $79,17 \pm 15,41 \mu\text{m}$. El punto de corte de espesor medio de la CFNR que proporciona la base normativa de OCT Spectralis en individuos sanos es $97 \mu\text{m}$, muy parecido al encontrado en nuestro grupo control. En un estudio diseñado para analizar la capacidad de OCT en la identificación de glaucomas precoces, el espesor medio de la CFNR fue de $128 \pm 15,4 \mu\text{m}$ y $86,5 \pm 31,5 \mu\text{m}$ en ojos normales y en ojos con glaucoma incipiente, respectivamente ($p < 0,001$),²²³ lo cual muestra cifras mayores para controles y muy similares para glaucomas iniciales, presentando en nuestro caso una menor DE. Una limitación de ese estudio es que se utilizó OCT de dominio temporal, con las dificultades que eso conlleva en la comparación de medidas con el OCT de dominio espectral, como ya se ha comentado.

Respecto al análisis por sectores (Tabla 23), en el grupo de los 90 pacientes con GPAA se observó un menor espesor de CFNR en los sectores nasal y temporal, debido a su menor contenido en fibras nerviosas. Por ello, al comparar el perfil de CFNR en el grupo control con el grupo de los 90 GPAA, encontramos la típica silueta de "doble joroba" en la cual, la mayor diferencia con respecto a los sanos se encuentra en las áreas correspondientes a superior e inferior (Fig. 47). Esto se explica por la distribución de la CFNR que sigue un curso arqueado concentrándose en mayor número en los

polos superior e inferior de la papila, lo que hace que la OCT pueda medir más fácilmente cambios en los cuadrantes verticales que en los horizontales. Estos resultados están consonancia con que el daño glaucomatoso comienza, más frecuentemente, en los polos superior e inferior de la papila.

De nuevo, los resultados fueron muy parecidos entre HTO y controles, y nuevamente el espesor de la CFNR fue progresivamente menor a medida que se incrementaba la gravedad de la patología ($p<0,001$) en todos los sectores salvo en el temporal.

No fue posible realizar una comparación directa entre los valores aportados por la base normativa de Spectralis para sus sectores y los obtenidos en este trabajo dado que los sectores analizados no coinciden con los que ofrece el dispositivo (Fig. 33). Aunque algunos comparten nombre, dada su ubicación real y diferente extensión en grados, no son superponibles.

6.5.3. RESULTADOS DE HRT

Los resultados de los parámetros globales analizados mediante HRT en el grupo control estuvieron comprendidos dentro de los rangos considerados como normales aportados por la base normativa del dispositivo HRT-III (Tabla 78).

Tabla 78. Comparación de los resultados de los parámetros de HRT-III obtenidos en el presente estudio en el grupo control con los rangos de normalidad aportados por el dispositivo.

	Rango normal en HRT-III	Rodríguez Uña (media \pm DE)	Comentarios
Área de disco (mm ²)	1,63 - 2,43	1,81 \pm 0,50	Dentro del rango
Área de la excavación (mm ²)	0,11 - 0,68	#	#
Área del anillo (mm ²)	1,31 - 1,96	1,31 \pm 0,39	Dentro del rango
Volumen de la excavación (mm ³)	-0,01 - 0,18	#	#
Volumen del anillo (mm ³)	0,30 - 0,61	0,33 \pm 0,22	Dentro del rango
Área excavación/papila	0,07 - 0,30	0,25 \pm 0,14	Dentro del rango
Profundidad media de la excavación (mm)	0,10 - 0,27	#	#
Cup Shape measure	-0,28; -0,15	#	#

#: Parámetro no recogido en el estudio.

Con los criterios de selección escogidos, no se detectaron diferencias en la comparación entre papilas de sujetos sanos y las de sujetos con HTO (Tabla 24). Dado que las papilas de los pacientes con HTO en el presente estudio tenían una apariencia clínica sana, no fue sorprendente que no se detectaran diferencias en los parámetros de HRT con respecto a los controles. Sin embargo, HRT sí fue capaz de distinguir las papilas de ambos, sanos e HTO, con respecto a las papilas de sujetos con glaucoma, en todos los parámetros analizados.

Las diferencias entre estos parámetros en la población normal e HTO podrían haberse detectado si el grupo HTO hubiera incluido pacientes con defectos campimétricos límites (“borderline”), insuficientes para definirlos como glaucoma

definitivo, y con PIO elevada (por ejemplo: “sospechas de glaucoma”), en lugar de incluir pacientes con campimetrías completamente normales (“verdaderos HTO”). Esto ya había sido comentado por otros autores.²⁰⁷ Se incluyeron sujetos con HTO para determinar el comportamiento de Laguna ON_hE en esos casos, que representan una parte importante del espectro de la enfermedad glaucomatosa y un desafío en el manejo clínico. Esto no había sido estudiado por los autores previamente ni por los demás grupos que han trabajado con este dispositivo.

El análisis de comparación múltiple entre grupos (ANOVA) no halló diferencias significativas en el área de disco entre los distintos grupos del estudio ($p=0,563$). Igualmente, en los análisis detallados por subgrupos, no se detectaron diferencias en el tamaño papilar entre subgrupos (t de Student): controles-HTO ($p=0,068$), controles-g. incipientes ($p=0,108$), controles-g. moderados ($p=0,686$), controles-g. avanzados ($p=0,052$), controles-GPAA ($p=0,102$), HTO-GPAA ($p=0,620$) (Tabla 24). Éste es un factor crítico cuando se comparan grupos ya que algunos parámetros de HRT, tales como el área del ANR, el área de la excavación, el volumen del ANR, etc., están directamente relacionados con el tamaño del disco óptico.^{362, 363} HRT-III incluye una nueva base normativa con un amplio rango de diámetros de disco.²¹⁰ GPS también es dependiente del tamaño papilar^{210, 364} y tiende a clasificar los discos pequeños y grandes con menor sensibilidad y mayor especificidad que los discos medianos.

En un estudio para determinar la capacidad diagnóstica de HRT-III, Ferreras y col. tampoco encontraron diferencias significativas entre controles ($2,04 \pm 0,30 \text{ mm}^2$) y glaucomas ($2,16 \pm 0,31 \text{ mm}^2$) en el área de disco ($p=0,130$), obteniendo valores similares a los del presente trabajo.²¹⁰

GPS se incrementaba levemente a medida que progresaba la gravedad del glaucoma (Fig. 48). Resultó ser mayor en cada uno de los grupos de glaucoma progresivamente, presentando esta diferencia significación estadística en cada grupo. Adquirió un valor ligeramente menor en controles que en HTO, sin ser esta diferencia estadísticamente significativa (Tabla 24). Conviene recordar en este punto que la clasificación que ofrece GPS representa la probabilidad³⁵⁵ de glaucoma y no el nivel de daño del nervio óptico. Por lo tanto, elevados niveles de GPS no necesariamente indican una estado más avanzado de la enfermedad.²¹⁰

6.5.4. RESULTADOS DE LA COLORIMETRÍA

Parámetros globales

Los grupos control y HTO resultaron similares en el análisis de todos los parámetros de Laguna ON_hE. Ninguno de los parámetros de Laguna ON_hE analizados presentó diferencias estadísticamente significativas entre HTO y controles, si bien, las cuatro variables presentaron diferencias estadísticamente significativas entre controles y glaucomas incipientes, moderados y avanzados, así como con el grupo global de GPAA ($p < 0,001$, Tabla 26).

GDF: Los valores medios en controles y HTO fueron positivos y muy similares, sin diferencias significativas ($13,33 \pm 12,97$ y $15,03 \pm 13,36$, respectivamente; $p = 0,619$). La media de GDF en los tres subgrupos de glaucoma tenía un valor negativo, por lo que aparecieron clasificados correctamente como glaucomas. Sin embargo, las cifras tan elevadas de DE mostraron una gran dispersión de los valores dentro de cada subgrupo. De esta forma, en el análisis individual de los casos, pudo verse como todos los casos de glaucomas moderados y avanzados presentaron cifras negativas de GDF (correctamente clasificados como glaucomas). Sin embargo, pudieron verse algunos valores positivos de GDF entre los glaucomas incipientes así como unos pocos valores negativos en los grupos HTO y control. En cualquier caso, los test estadísticos no identifican diferencias en cuanto a GDF en HTO frente a controles pero sí lo hicieron en g. incipientes frente a controles ($p < 0,001$), lo cual habla de la capacidad de este parámetro para detectar el glaucoma en su fase más inicial, y su posible aplicación en el diagnóstico precoz de esta patología.

Cociente C/D estimado: El valor medio del cociente C/D estimado por Laguna ON_hE se incrementaba en los estadios más avanzados del glaucoma (Fig. 51). Esta variable adquirió un valor ligeramente menor en HTO que en controles, sin ser esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,467$) (Tabla 26). Esta variable resultó mayor en cada uno de los subgrupos de glaucoma progresivamente, con diferencias estadísticamente significativas frente al grupo control ($p<0,001$). Se debe comentar que el valor de cociente C/D ofrecido por Laguna ON_hE no constituye el principal objeto de medida de este dispositivo y se basa en una estimación a partir de la cantidad de Hb en el eje vertical.³¹⁹ El valor exacto de esta variable dependerá tanto de los cambios de color en la papila como de aspectos morfológicos, como la pendiente de la excavación, que son más difíciles de determinar mediante colorimetría que con las pruebas estructurales mencionadas.^{308, 355}

Hb 8 y 20: El valor de Hb media medida en los sectores 8 y 20 presentó una tendencia decreciente a medida que progresaba el glaucoma (Fig. 52). Esta variable obtuvo un valor prácticamente idéntico en HTO y controles ($p=0,981$). Esta variable resultó menor en cada uno de los subgrupos de glaucoma progresivamente, presentando esta diferencia significación estadística en la comparación frente al grupo control ($p<0,001$, Tabla 26).

Hb total: El valor de Hb total presentó una tendencia decreciente a medida que progresaba el glaucoma (Fig. 53). Esta variable obtuvo un valor prácticamente idéntico en HTO y controles ($p=0,872$), mientras que resultó menor en los subgrupos de glaucoma, presentando esta diferencia significación estadística en la comparación frente al grupo control ($p<0,001$, Tabla 26).

El único estudio hasta la fecha en el que se han recogido datos de cantidad de Hb papilar global en glaucoma medida mediante Laguna ON_hE es uno previo llevado a cabo por nuestro grupo.³⁰⁸ Aunque su tamaño muestral era más reducido y su objetivo principal era otro muy diferente, en dicho trabajo se demostró también que tanto los niveles de Hb globales como los del diámetro papilar vertical (sectores 8 y 20) en el grupo GPAA eran significativamente menores en comparación con los controles sanos (Tabla 79).

Tabla 79. Resultado de las medidas de Hb papilar (media \pm DE) en algunos estudios analizados.

	N	DM GPAA	DM Control	Hb global Control	Hb global GPAA	Hb 8y20 Control	Hb 8y20 GPAA
Méndez Hernández³⁰⁸	18	5,78 \pm 3,89	-	67,94 \pm 8,70	57,91 \pm 5,63*	72,72 \pm 8,25	61,54 \pm 6,13*
Rodríguez Uña	90	9,9 \pm 6,1*	0,1 \pm 1,2	64,20 \pm 5,61	47,99 \pm 11,90*	68,36 \pm 6,06	49,12 \pm 13,61*

DM: Defecto medio. N: Número de sujetos con GPAA.

*La comparación con el grupo control fue estadísticamente significativa (t de Student).

- dato no registrado

Aunque los valores de Hb global y Hb en los sectores 8 y 20 en los grupos controles de ambos estudios se parecían más entre sí, las cifras de estos parámetros en el grupo de GPAA resultaron más bajas en el presente estudio. La diferencia en cuanto al DM campimétrico entre ambas muestras podría explicar estos resultados: la menor gravedad de los sujetos en el estudio de Méndez conllevó unas cifras menos reducidas de Hb. Debido a estas diferencias campimétricas en la composición del grupo de GPAA (partiendo de grupos controles similares en cuanto a Hb papilar), las reducciones porcentuales resultaron mayores en nuestra serie para ambos parámetros: 25,25% en Hb global y 28,15% en Hb 8 y 20, comparadas con 14,76% y 15,37%, respectivamente, en la serie de Méndez.

Cantidad de Hb papilar por sectores

En la muestra global (Tabla 27), dentro de los sectores individuales, el sector 23, perteneciente al sector agrupado nasal superior (22, 23, 24), presentó la mayor cantidad de Hb ($59,82 \pm 14,30\%$). De los sectores agrupados, fue el sector nasal el que presentó la cantidad más elevada de Hb ($58,29 \pm 12,92\%$). La menor cantidad de Hb se observó en el sector individual 15 ($51,36 \pm 13,41\%$), perteneciente al sector agrupado temporal, y en el propio sector agrupado temporal ($51,81 \pm 13,94\%$). Por lo tanto, las regiones nasales de la papila del nervio óptico fueron las que mayor cantidad de Hb presentaron y las regiones temporales las que menor cantidad de Hb presentaron.

Lo mismo sucedió en el grupo de GPAA y en todos los subgrupos de gravedad del mismo (Tabla 28), lo cual coincide con los conocimientos que se tienen de la fisiopatología del glaucoma donde los sectores nasales suelen ser los que se afectan más tardíamente.¹⁸¹ A modo de resumen, la tabla 80 muestra cada uno de los sectores individuales y agrupados con mayor y menor cantidad de Hb en todos los grupos diagnósticos estudiados.

Tabla 80. Tabla resumen que muestra los sectores con mayor y menor cantidad de Hb por subgrupos diagnósticos.

Grupo (Hb global media \pm DE)	Sectores con mayor cantidad de Hb (Hb media \pm DE)		Sectores con menor cantidad de Hb (Hb media \pm DE)	
	Individuales (sector agrupado al que pertenece)	Agrupados	Individuales (sector agrupado al que pertenece)	Agrupados
Controles (64,20 \pm 5,61)	1 (nasal) (70,95 \pm 6,17)	nasal/sup (68,48 \pm 6,31)	12 (temp/inf) (60,64 \pm 6,91)	temp/inf (62,21 \pm 6,08)
HTO (63,95 \pm 6,50)	23 (nasal/sup) (69,61 \pm 7,71)	nasal/sup (67,11 \pm 7,74)	15 (temporal) (60,49 \pm 8,02)	temporal (60,98 \pm 10,44)
G. Incip. (50,86 \pm 9,55)	2 (nasal) (58,31 \pm 8,29)	nasal (55,84 \pm 9,90)	13 (temporal) (46,60 \pm 12,47)	temporal (46,85 \pm 12,28)
G. Mod. (50,74 \pm 10,40)	1 (nasal) (56,67 \pm 13,97)	nasal/inf (54,31 \pm 10,96)	15 (temporal) (48,14 \pm 12,31)	temporal (48,86 \pm 12,28)
G. Avanz. (42,38 \pm 13,65)	1 (nasal) (48,02 \pm 13,72)	nasal (46,62 \pm 13,94)	11 (temp/inf) (39,17 \pm 13,23)	temp/inf (39,77 \pm 13,68)
GPAA (47,99 \pm 11,90)	1 (nasal) (54,09 \pm 14,30)	nasal (52,24 \pm 12,39)	11 (temp/inf) (45,15 \pm 13,05)	temporal (45,27 \pm 12,92)

Estos resultados se vieron apoyados por los porcentajes de descenso en la cantidad de Hb de cada sector papilar en los distintos grupos diagnósticos en relación con el grupo control (Tabla 29). El sector individual con la reducción mayor fue el sector 19 (29,13%), que se engloba en el área superior (19, 20, 21), y la región agrupada fue la temporal/superior (16, 17, 18). Por lo tanto, de nuevo, los sectores temporales y superiores fueron los más importantes a este respecto: menor cantidad de Hb en sectores temporales, mayor reducción relativa de la misma en sectores superiores. Esto es consistente con los resultados obtenidos por Pena-Betancor y González de la Rosa con la versión 2.0 de Laguna ON_hE, quienes obtuvieron Hb significativamente más bajas en los sectores superior e inferior ($p < 0,001$).³¹⁵ De forma similar, Medina-Mesa y col. encontraron también que la cantidad de Hb, determinada mediante Laguna ON_hE, fue significativamente menor en todos los sectores papilares de los glaucoma en comparación con los controles ($p < 0,0001$).³¹⁹ En el análisis sectorial, sin embargo,

hallaron que los sectores con las diferencias más marcadas fueron el inferior y el superonasal, mientras que en nuestro caso fueron el superior y el temporal/superior.

En cualquier caso, todos estos datos apoyarían la importancia de los sectores papilares verticales en la patogénesis y diagnóstico de la enfermedad. La pérdida del ANR se manifiesta primeramente en la región supero/temporal e ínfero/temporal, seguida de una pérdida del sector temporal, y finalmente se pierde la región nasal del ANR.¹⁸¹ Este patrón de pérdida es muy parecido al patrón observado clínicamente en la pérdida de CV y parece ser el mismo patrón seguido por la reducción de la cantidad de Hb en el disco óptico.

En el análisis de los sectores por subgrupos (Tabla 28) se apreció un descenso en la cantidad media de Hb en todos los sectores entre el grupo GPAA y los controles. No obstante, el descenso no siempre resultó gradual y acorde al estado de gravedad de la enfermedad. El grupo de glaucomas avanzados registró las cifras más bajas de Hb en todos los sectores. Sin embargo, en contra de lo que cabría esperar, algunos sectores mostraron cifras superiores en glaucomas moderados en relación a los glaucomas incipientes. Fue el caso de los sectores individuales 4, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 y 18; y de los sectores agrupados nasal/inferior, inferior, temporal/inferior, temporal y temporal/superior. A la luz de estos resultados, podría sugerirse que los grupos de glaucomas incipientes y moderados eran más similares entre sí en términos de cantidad Hb papilar y mostraron ambas diferencias claras con el grupo de glaucomas avanzados.

Como se puede apreciar en la Tabla 28, el dispositivo mostró una amplia dispersión en las medidas de cantidad de Hb, con grandes desviaciones estándar en determinados sectores. Este aspecto ya ha sido señalado por otros investigadores en estudios similares.²

A través del estudio por sectores, se pretendía determinar la existencia de diferencias en la cantidad de Hb entre regiones papilares periféricas y centrales. Al analizar los resultados, se vio que efectivamente existían diferencias entre la cantidad de Hb en el centro (excavación) y en la periferia de la papila (área que podría corresponder con el ANR), pero curiosamente, encontrándose más Hb en el centro que en los sectores externos.

Al ver las imágenes de pseudocolor aportadas por Laguna ON_hE, se ve que los vasos centrales de la retina pasan por el centro de la representación papilar (salvo que estén rechazados por la presencia de una excavación amplia y profunda) y sabemos que son las regiones tomadas como referencia por ser las de mayor cantidad de Hb (Figs. 31 y 36). Podría pensarse que este hecho es el que justificaría la elevada cantidad de Hb papilar en los sectores papilares centrales. Sin embargo, los vasos se identifican, se toman como referencia y son excluidos del análisis del tejido, cuidando de eliminar una pequeña franja a sus lados, como ya se explicó en el apartado **MATERIAL Y MÉTODO**. Por eso en la imagen en pseudocolor de Hb se ven más gruesos que en la imagen retinográfica original (Fig. 31). En este proceso, algunos píxeles de la imagen podrían analizarse de forma imprecisa y sesgar el análisis. Por lo tanto, estos vasos únicamente son utilizados como referencia para comparar con las otras zonas y ver la Hb de las demás regiones, y no se cuenta la cantidad Hb de los vasos dentro del análisis de Hb de cada sector.

Adicionalmente, si se tiene en cuenta que los sectores centrales son muy pequeños (Fig. 37), podría darse el caso de que el tejido a analizar fuera escaso y quedara demasiado “contaminado” por la presencia de los vasos sanguíneos y los píxeles situados ahí de forma imprecisa. Si por ejemplo los vasos ocuparan la mayor parte del sector, la Hb se estaría midiendo en muy pocos pixels y eso podría alterar el resultado. Por eso el análisis sector a sector podría resultar un tanto limitado, especialmente a nivel central.

El análisis pormenorizado entre sectores individuales de una misma región (Tablas 31-34) confirmó estos resultados. En principio, cabría esperar una mayor diferencia entre los sectores no contiguos, y concretamente entre los dos más alejados y con mayores diferencias de coloración teóricamente: los dos sectores extremos (interno y externo) de cada cuadrante, por ejemplo, el 1 y el 3 en el sector nasal (1, 2, 3). El resultado fue que no se encontró un gran número de diferencias significativas, y la mayoría de las que sí lo fueron eran comparaciones entre sectores contiguos. De hecho, únicamente se halló una comparación significativa entre sectores individuales no contiguos: Hb 1 – Hb 3; $p=0,001$ (en el subgrupo de g. moderados).

Igualmente, esta diferencia se esperaba que fuera más destacada en los glaucomas moderados-avanzados, donde la diferencia de coloración entre la excavación central y el pequeño resto perfundido de ANR pudiera ser más patente. Sin embargo, fue precisamente en dichos subgrupos donde menor número de diferencias significativas se encontraron: 5 comparaciones significativas entre sectores en el grupo de g. incipientes, 4 en g. moderados y 2 en g. avanzados. Por lo tanto, estas tablas, aunque contienen gran detalle, no aportaron gran información y es difícil extraer conclusiones basadas en sus resultados.

Para salvar esta situación los sectores centrales podrían analizarse como un conjunto, y por ello se realizó un análisis por anillos papilares concéntricos (Tabla 30), que no aportó grandes conclusiones. En dicho análisis se pudo ver que, a medida que avanzaba el estadio de la enfermedad, desaparecían las diferencias en la cantidad de Hb entre periferia y centro papilar. Los únicos resultados significativos fueron las diferencias observadas en el grupo de glaucomas incipientes entre la cantidad de Hb en el sector externo y el intermedio ($p=0,027$) y entre el sector intermedio y el sector interno ($p=0,041$). Curiosamente, cabría esperar una mayor diferencia entre los anillos no contiguos, y concretamente entre los dos más alejados y con mayores diferencias de coloración teóricamente (anillos interno y externo). Igualmente, esta diferencia se esperaba que fuera mayor en los glaucomas moderados-avanzados, donde la diferencia de coloración entre la excavación central y el pequeño resto perfundido de ANR pudiera ser más patente. Sin embargo, fue precisamente en dichos subgrupos y en dichos anillos donde no se encontraron diferencias significativas. Esto confirmaba la limitación de Laguna ON_hE en el análisis por sectores.

Esto puede explicarse por la propia técnica del método, en la que en ocasiones puede englobarse erróneamente un pequeño sector circunferencial de atrofia peripapilar dentro del área a estudiar, modificando el resultado de la cantidad de Hb. Concretamente, podría mostrar pequeños halos azulados en la extrema periferia de la papila, aportando información de baja cantidad de Hb en el análisis.

Por lo tanto, se podría sugerir que más que un gradiente centro-periferia, lo que se aprecia es una diferencia entre regiones nasal y temporal de la papila (Tabla 80). De nuevo, esto podría mostrar la limitación del estudio de Hb papilar a partir de los pequeños sectores individuales propuestos por Laguna ON_hE.

En cualquier caso, cabe resaltar que la versión 1.0 de Laguna ON_hE no se diseñó originalmente para discriminar entre la cantidad de Hb del ANR o de la excavación, sino que emite resultados de un análisis de sectores del disco establecidos arbitrariamente. Estos aspectos han sido mejorados en las nuevas versiones del programa, especialmente diseñadas para determinar la cantidad de Hb en las regiones del ANR y el resto de regiones papilares (Fig. 74). La última versión utiliza diferencias múltiples entre sectores para identificar el tamaño y posición de la excavación, a través de ecuaciones complejas basadas en las imágenes obtenidas con los retinógrafos del equipo de González de la Rosa.³¹⁵

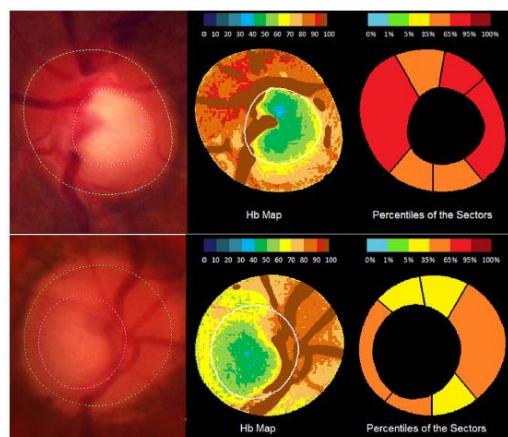


Figura 74. Dos ejemplos de la delimitación de la papila, el ANR y la excavación (izquierda) en sujetos con glaucoma. Los mapas muestran la cantidad relativa de Hb expresada como porcentaje (centro) y como percentiles de Hb en los sectores del ANR con respecto a la población sana (derecha). (Tomada de Pena-Betancor y col., 2015)³¹⁵

- Los grupos control e HTO fueron similares en cuanto a estructura, función y colorimetría. Se encontraron diferencias entre ambos grupos y GPAA.
- Los mismos resultados se obtuvieron en los parámetros globales y sectoriales de la colorimetría.
- Los sectores nasales mostraron las mayores cantidades de Hb y los sectores temporales las más reducidas.
- En pacientes con glaucoma, la mayor reducción relativa de Hb con respecto a sujetos sanos se dio en sectores papilares superiores.
- Los parámetros colorimétricos globales presentaron menos limitaciones que el análisis por sectores.

6.6. ANÁLISIS FACTORIAL EN LA PERIMETRÍA AUTOMATIZADA

En el presente trabajo, los puntos de la perimetría se agruparon en diferentes grupos de puntos o regiones, aplicando un análisis estadístico de tipo factorial. Dicho análisis factorial agrupaba los puntos umbral del CV que estuvieran relacionados entre sí. Se realizó un procedimiento estadístico similar al que presentaron Ferreras en 2008,³⁶⁵ Rayward en 2012³¹¹ y Sánchez-Pulgarín en 2013.³¹² Las pruebas estructurales empleadas por el último grupo fueron OCT Cirrus-HD con el perímetro Octopus, Rayward utilizó Spectralis SD-OCT y HRT II también con el perímetro Octopus y Ferreras Stratus OCT 3000 con el perímetro Humphrey.

Para obtener un análisis factorial válido y potente la explicación de la varianza debe ser mayor del 85%. En principio se fijó en 6 el número máximo de factores para el análisis factorial. Sin embargo, el análisis factorial determinó 4 factores o regiones del CV para el hemisferio superior y 6 factores o regiones para el hemisferio inferior. Asignó a cada uno de los 58 puntos umbral (el punto central fue excluido del análisis estadístico) su región correspondiente del campo visual (Fig. 55). La varianza total acumulada que fue explicada con los 4 factores procedentes del análisis factorial fue del 90,28% para el hemisferio superior y la varianza total acumulada que fue explicada con los 6 factores del hemisferio inferior fue del 92,42%, lo cual fue considerado como un resultado satisfactorio. Estos resultados son similares a los obtenidos por Ferreras³⁶⁵ en donde la varianza total explicada por hemisferio fue de 86,7% y 86,4% respectivamente.

En el grupo de publicaciones donde se representa un mapa de estructura función se agrupan los puntos del CV de manera diferente en cada caso, como se ha expuesto previamente. González de la Rosa y col.³⁶⁶, con el programa 32 del perímetro Octopus

1-2-3, analizaron las correlaciones entre los diferentes puntos de la perimetría por medio de un análisis de regresión lineal entre los 10 puntos que rodeaban la mancha ciega y el resto de puntos de la perimetría. Obtuvieron un mapa de correlación entre la función de la perimetría y la distribución anatómica de los axones de las CGR a la entrada en el nervio óptico. A diferencia de nuestro estudio, ellos no emplearon ninguna prueba estructural y admitieron que la sensibilidad de los puntos alrededor de la mancha ciega presentaba una correlación topográfica exacta con la morfología de la papila del nervio óptico.

La agrupación de los puntos de la perimetría en diferentes regiones mediante el análisis factorial, ya se ha realizado previamente en otras ocasiones: una de ellas con la estrategia SITA 24-2 del perímetro Humphrey,³⁶⁵ y otras, al igual que en la presente Tesis Doctoral, con la estrategia TOP G1 del perímetro Octopus (Tabla 81).^{311, 312} La ventaja de establecer los grupos de puntos umbral de esta manera es que la agrupación no está sometida al conocimiento anatómico de la CFNR ni a sus relaciones con el CV. Además, tanto las relaciones directas como las indirectas entre los diferentes puntos umbral son valoradas por el análisis estadístico. La principal aportación del estudio de Sánchez-Pulgarín,³⁸⁹ fue el análisis de correlación realizado entre el mapa obtenido mediante el análisis factorial con la CFNR obtenida con SD-OCT (Cirrus-HD) en distintos estadios de la enfermedad glaucomatosa, al igual que en el presente trabajo. En los otros estudios mencionados la correlación fue realizada en un grupo total de pacientes con glaucoma.

Como punto en común, dos de los tres mapas mencionados presentaron una distribución asimétrica de las regiones del CV debido a que la distribución de las CGR y axones de la CFNR y por tanto, sus campos receptores, dependen de la forma e

inserción del nervio óptico, así como de la morfología de la excavación glaucomatosa. Lo mismo sucede en nuestro estudio: la distribución de las regiones del campo visual fue asimétrica en el hemicampo superior (4 regiones) e inferior (6 regiones). Comparando los hemicampos inferiores, en el mapa de Sánchez³¹² y en el de Rayward³¹¹ existen cuatro agrupaciones de puntos en contraposición con las cinco agrupaciones propuestas por Ferreras³⁶⁵ y las seis de nuestro trabajo (Tabla 81).

Tabla 81. Comparación de los resultados del análisis factorial obtenidos en este trabajo con otros estudios similares.						
	N GPAA	Perimetría	Estrategia	Nº sectores hemisferio superior CV	Nº sectores hemisferio inferior CV	OCT
Rayward³¹¹	103	Octopus	TOP	5	4	Spectralis-SD
Sánchez³¹²	90	Octopus	TOP	5	4	Cirrus-HD
Ferreras³⁶⁵	104	Humphrey	SITA	5	5	Stratus-TD
Rodríguez Uña	90	Octopus	TOP	4	6	Spectralis-SD

Probablemente parte de las semejanzas encontradas entre el mapa de Rayward y el de Sánchez se deban al hecho de haber utilizado la misma estrategia en ambos casos (TOP). Ferreras en cambio utilizó SITA y su mapa fue ligeramente distinto. Sin embargo, en el presente trabajo se empleó TOP y el mapa obtenido fue diferente a los otros tres anteriormente mencionados. Así mismo, los resultados en cuanto a tamaño muestral de GPAA y los valores de los parámetros perimétricos fueron similares a los dos estudios que emplearon la estrategia TOP, por lo que las diferencias podrían estar debidas a otros factores, como por ejemplo la composición de la muestra elegida en cada caso: Rayward únicamente estudió sujetos con GPAA, Sánchez reclutó muchos más GPAA que controles, y en nuestro estudio se incorporaron además sujetos con

HTO, que a efectos campimétricos se comportarían como controles sanos. En su trabajo, Ferreras y col. también mencionaban la existencia de una leve distribución asimétrica de las regiones del CV para los puntos superiores e inferiores con respecto al meridiano horizontal.³⁶⁵

- El análisis factorial constituyó una herramienta útil y fiable para la identificación de regiones de puntos del campo visual.
- Esto posibilitó el estudio de correlación sectorial con la colorimetría.
- Los resultados fueron similares a los obtenidos por estudios previos.

6.7. ESTUDIO DE CORRELACIÓN

En sentido estricto, la colorimetría no puede encuadrarse dentro de las pruebas estructurales propiamente dichas, ya que no mide morfología papilar ni estructura de la CFNR, sino color. No obstante, resulta interesante realizar un breve comentario sobre las bases y características de los estudios de correlación estructura-función, como aproximación y guía del estudio de correlación entre dispositivos llevado a cabo en este trabajo.

Diferentes estudios en el pasado han puesto de manifiesto las relaciones estructura-función en el glaucoma.^{320, 345, 365, 367-372} Durante décadas la relación entre la estructura del nervio óptico y su función en pacientes con glaucoma ha sido objeto de investigación y controversia.^{373, 374} Varios estudios han sugerido que los cambios anatómicos tanto de la CFNR como de la papila del nervio óptico secundarios al glaucoma podrían aparecer en fases muy precoces de la enfermedad, precediendo incluso en años a los defectos campimétricos de la perimetría convencional.³⁷⁵⁻³⁷⁸ La naturaleza progresiva del glaucoma sugiere que, en teoría, debería ser posible detectar cambios estructurales en la retina y el nervio óptico antes de que la enfermedad se manifieste clínicamente con una alteración del CV.³⁷⁹ En efecto, con la nueva generación de instrumentos de OCT de dominio espectral, los cambios estructurales en el ojo suelen detectarse antes del inicio de la alteración visual. Sin embargo, no es así en todos los casos: la alteración visual puede manifestarse antes de que pueda detectarse cualquier alteración estructural. Esto se debe a que cada ojo tiene entre 800.000 y 1.200.000 de fibras nerviosas, por lo que en muchos casos pueden tolerarse daños estructurales importantes sin alteración visual. En cambio, en un ojo con un menor número de fibras, la alteración visual puede manifestarse más rápidamente.

El primer mapa estructura-función de alta resolución fue diseñado por Garway-Heath y col. en el año 2000.³⁷⁰ Basándose en los defectos de la CFNR se elaboró un mapa completo relacionando las localizaciones de las pruebas campimétricas con las posiciones de entrada en la papila. El mapa se dividió en 6 sectores y a cada uno de los puntos de la malla perimétrica que se incluyeron en cada uno de los sectores se les asignó una agrupación en el CV.

Las variables globales, como el DM del CV junto con el espesor medio de la CFNR determinada por OCT, han sido utilizadas para determinar la asociación cuantitativa estructura-función.³⁸⁰ González de la Rosa y col.²³⁴ estudiaron la correlación entre la colorimetría y estos parámetros globales de perimetría y OCT. Sin embargo, la correspondencia local puede ser de gran importancia para identificar la progresión del glaucoma.³⁸¹ En este sentido, una de las principales aportaciones del presente estudio, en comparación con el similar de González de la Rosa,²³⁴ es el análisis de correlación sectorial entre la colorimetría y los distintos métodos diagnósticos, manteniendo el estudio de los parámetros globales.

Una de las limitaciones que surgen a la hora de correlacionar estructura y función, es que ambas mediciones no comparten una escala común, dado que la sensibilidad visual se mide en dB (escala logarítmica) y el grosor de la CFNR se mide en micras (escala decimal). A la hora de estudiar la correlación colorimetría-estructura y colorimetría-función, podemos encontrar una limitación similar (la cantidad de Hb se mide en porcentaje).

Así mismo, en este tipo de estudios donde se correlacionan la estructura y la función de pacientes glaucomatosos, es importante tener en cuenta la variación de la

sensibilidad retiniana medida con perimetría y la disminución del espesor de CFNR que conlleva el propio paso de los años. Así, en la CFNR los axones de las CGR son sustituidos por tejido no neural. Esta disminución, tanto de la sensibilidad retiniana como de la CFNR, puede influir en las correlaciones estructura-función. En nuestro estudio se utilizaron los valores absolutos tanto de los valores umbral de la perimetría como de la prueba estructural, por lo que no se tuvo en cuenta la edad en las diferentes correlaciones estructura-función.

En relación a la Hb papilar, en las rectas), tampoco encontraron variaciones en la cantidad relativa de regresión mostradas en este trabajo se vio una ausencia de modificación de la cantidad de Hb con la edad (Fig. 56). No se observaron variaciones en la cantidad relativa de Hb en relación con la edad en las papilas de los sujetos sanos ($R^2=0,03$). Pena-Betancor y col., utilizando la versión 2.0 de Laguna ON_hE (especialmente diseñada para medir la Hb en el ANR) tampoco observaron variaciones en la cantidad de Hb en relación con la edad en el ANR de sujetos sanos ($R^2=0,003$).³¹⁵

6.7.1. CORRELACIONES GLOBALES

La mayoría de trabajos que han analizado la correlación entre diferentes pruebas estructurales y la perimetría³⁸²⁻³⁸⁸ han correlacionado principalmente los índices globales de las pruebas estudiadas. En general, los cuatro parámetros globales de la colorimetría obtuvieron resultados similares, siendo GDF el que presentó las correlaciones más fuertes.

Correlación colorimetría-perimetría

En lo que se refiere a la campimetría, la correlación encontrada entre los parámetros de la colorimetría fotográfica y los índices perimétricos fue moderada-alta en el total de la muestra estudiada (Tabla 41), siendo GDF el parámetro con los valores más elevados (GDF-DM: $r=-0,75$; $p<0,01$; GDF-LV: $r=-0,65$; $p<0,01$; GDF-SM: $r=0,75$; $p<0,01$). En el estudio parcial del grupo GPAA (Tabla 42), la asociación descendió a baja-moderada, siendo en esta ocasión el cociente C/D estimado el parámetro de la colorimetría que mejor se correlacionaba con el CV (C/D est.-DM: $r=0,43$; $p<0,01$; C/D est.-LV: $r=0,13$; $p>0,05$; C/D est.-SM: $r=-0,41$; $p<0,01$). En este grupo, las correlaciones de GDF fueron algo menores que en la muestra global: GDF-DM: $r=-0,41$; $p<0,01$; GDF-LV: $r=-0,10$; $p=0,38$; GDF-SM: $r=0,39$; $p<0,01$. Esta asociación en el grupo de pacientes con GPAA (DM-GDF: $R^2=0,19$; $p<0,005$) (Fig. 58) fue menor que la registrada por el grupo de Pena-Betancor y González de la Rosa con la versión 2.0 de Laguna ON_hE ($R^2=0,58$; $p<0,0001$),³¹⁵ posiblemente debido a la diferente metodología empleada (perimetría Spark y Laguna ON_hE en su versión 2.0).

En general, los resultados obtenidos para DM y SM fueron muy similares y superiores en todas las asociaciones a los de LV, que no mostró asociación significativa

con la colorimetría en el grupo GPAA. El parámetro LV, que es una medida de cambios localizados en el campo visual, ha mostrado una correlación moderada con el espesor de la CFNR en estudios con glaucomas preperimétricos.³⁰⁹ Sin embargo, en el presente trabajo, LV no mostró ninguna correlación significativa con los parámetros de la colorimetría en el grupo GPAA. En el análisis desglosado por subgrupos, tampoco se hallaron correlaciones significativas entre LV y GDF en los glaucomas incipientes ($r=-0,03$; $p=0,86$), moderados ($r=0,18$; $p=0,35$) ni avanzados ($r=0,20$; $p=0,28$).

En la muestra global y en el grupo de GPAA, las correlaciones CV-Hb sectoriales y globales fueron aproximadamente parecidas, situándose dentro de un rango similar. Sin embargo, al fragmentar los GPAA en subgrupos, las correlaciones globales resultaron no significativas y menores que las de los sectores más relevantes, salvo en el grupo de g. avanzados donde las cifras se mantuvieron en unos valores parecidos: GDF-DM $r=0,39$; $p=0,03$ (Tabla 83). Este fenómeno podría ser debido al reducido tamaño muestral de los subgrupos de glaucoma.

Correlación colorimetría-OCT

El espesor de la CFNR mostró una asociación muy marcada con todos los parámetros colorimétricos (en especial GDF y el cociente C/D estimado) y también con la perimetría (correlación estructura-función), tanto en la muestra total como en GPAA.

Las correlaciones entre el espesor de la CFNR y los parámetros de la colorimetría en la muestra total resultaron moderadas (CFNR-GDF: $r=0,63$; $p<0,01$; CFNR-C/D est.: $r=0,63$; $p<0,01$; CFNR-Hb 8y20: $r=0,62$; $p<0,01$; CFNR-Hb total: $r=0,55$; $p<0,01$) aunque

ligeramente más bajas que los valores obtenidos entre colorimetría y campimetría (Tabla 41). En el grupo GPAA (Tabla 42), en cambio, las correlaciones entre colorimetría y OCT superaron ligeramente a las del CV, siendo moderadas-bajas, (CFNR-GDF: $r=0,46$; $p<0,01$; CFNR-C/D est.: $r=-0,48$; $p<0,01$; CFNR-Hb 8y20: $r=0,42$; $p<0,01$; CFNR-Hb total: $r=0,35$; $p<0,01$), si bien los valores se redujeron levemente en comparación con los resultados de la muestra global.

En el análisis de correlación de GDF por subgrupos de gravedad de glaucoma (Tabla 43), pudo observarse que los mejores resultados se obtuvieron en los glaucomas incipientes ($r=-0,62$; $p<0,001$), y la fuerza de la asociación se reducía progresivamente en los glaucomas moderados ($r=-0,31$; $p=0,10$) y avanzados ($r=-0,18$; $p=0,34$). Estos resultados son consistentes con lo previamente mencionado en relación al CV y podría sugerir la importancia de la OCT en los estadios iniciales de la enfermedad y la pérdida de utilidad cuando el daño estructural es muy avanzado (efecto suelo) y la perimetría puede seguir jugando un papel importante.^{309, 389}

Correlación colorimetría-HRT

Dentro de HRT, el único parámetro que no se correlacionó con la colorimetría fue el área de disco. El hecho de que no existieran diferencias entre grupos en cuanto al tamaño papilar podría explicar este resultado. Así mismo, ninguno de los otros dispositivos se ve afectado en sus resultados por el tamaño papilar. Los demás parámetros mostraron resultados similares, siendo GPS y E/P vertical las variables que guardaron mayor asociación con Laguna ON_hE, tanto en la muestra global como en GPAA.

Aunque Laguna ON_hE no está diseñado específicamente para ofrecer el cociente C/D como su principal variable, la correlación de este parámetro con E/P vertical de HRT, método estructural que concretamente mide la morfología papilar, fue moderada y significativa: 0,58; $p < 0,01$ en la muestra global y 0,47; $p < 0,01$ en GPAA.

Análisis global

En las correlaciones globales, al estudiar la totalidad de la muestra, la correlación DM-espesor de CFNR ($r = -0,71$) fue superior a la correlación DM-Hb total ($r = -0,67$), aunque menor que la relación DM-GDF ($r = -0,75$). En el grupo GPAA, el DM se correlacionaba mejor con el espesor de la CFNR ($r = -0,61$) que con las otras dos variables mencionadas de Laguna ON_hE (Hb total, $r = -0,28$; GDF, $r = -0,41$).

La tabla 82 muestra la comparación entre los resultados obtenidos en el estudio de correlación global llevado a cabo la presente Tesis Doctoral y los de estudios similares previos.

Tabla 82. Comparación entre estudios de los resultados de las correlaciones globales entre dispositivos diagnósticos, en la muestra global.

	DM (TOP) — GDF (Laguna ON _h E)	DM (TOP) — Hb 8y20 (Laguna ON _h E)	DM (TOP) — Hb total (Laguna ON _h E)	GPS (HRT) — GDF (Laguna ON _h E)	GPS (HRT) — Hb 8y20 (Laguna ON _h E)	GPS (HRT) — CFNR (OCT)	CFNR (OCT) — Hb 8y20 (Laguna ON _h E)	CFNR (OCT) — GDF (Laguna ON _h E)
González de la Rosa (2013) ²³⁴	0,63*	0,51*	#	-0,69	-0,68	-0,68**	0,66**	0,63**
Pena Betancor (2015) ³¹⁵	0,40*†	0,41*†	0,32*†	#	#	#	0,13***†	0,28***†
Rodríguez Uña (2015)	-0,75	-0,71	-0,67	-0,59	-0,55	-0,56	0,62	0,63

*: Perimetría Spark (*Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Alemania*)

** : OCT Cirrus-HD (*Cirrus, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA*)

†: Laguna ON_hE 2.0 (*La Laguna, España*)

#: Correlación no estudiada

Nótese que los resultados de González de la Rosa y col. siguen un orden casi inverso con los del presente trabajo, ya que las correlaciones representadas como menos fuertes en su estudio fueron las más elevadas en nuestro caso (DM-GDF y DM-Hb8y20) y las mejores correlaciones de su estudio fueron las más bajas en el nuestro (GPS-GDF y GPS-Hb8y20). Recientemente, Medina-Mesa y col. han hallado una correlación fuerte entre DM (Spark) y la cantidad de Hb, mayor que con el espesor de la CFNR (OCT Cirrus).³¹⁹ De igual forma, en el presente trabajo, la correlación entre DM (TOP) y la cantidad de Hb papilar total ($r=-0,67$; $p<0,01$), también resultó superior a la encontrada entre DM y el espesor de la CFNR, determinada en este caso mediante OCT Spectralis ($r=0,55$; $p<0,01$). Por lo tanto, la cantidad de Hb papilar parece guardar una importante relación con la sensibilidad campimétrica.

Las correlaciones estructura-función fueron leves-moderadas para todos los parámetros evaluados en el presente estudio, al igual que en otros trabajos similares.³⁹⁰ Algunos autores han propuesto que la fuerza de la asociación global estructura-función tiende a disminuir en los estudios a medida que lo hace la gravedad del glaucoma. Por ejemplo, estas relaciones fueron mucho mayores en el estudio de Leung y col., que estudiaba sobre todo glaucomas moderados-avanzados ($R^2=0,59-0,68$; DM medio $=-11,1$ dB),³⁹¹ que los obtenidos por Cho y col. (mejor $R^2=0,30$; DM medio $=-7,0$ dB), que fueron a su vez mayores que los de Bowd y col. ($R^2=0,14-0,25$; DM medio $=-3,0$ dB), con muestras mayoritariamente de glaucomas incipientes.^{392, 393} No ocurría lo mismo con la colorimetría, en la que GDF obtuvo correlaciones significativas con HRT y OCT únicamente en el grupo de glaucomas incipientes, mientras que con DM únicamente en glaucomas avanzados. Esto podría de nuevo responder al papel de la campimetría en las fases finales de la enfermedad.

El modelo de relación entre anatomía y función no es lineal (sólo lo es en el tramo central de la distribución) y la distribución de los puntos y con ello la “r” dependen mucho de la muestra empleada: cuanto mayor sea la variedad de los defectos de los pacientes mayor es la probabilidad de obtener una buena correlación, por el contrario, si sólo se incluyen pacientes en un extremo u otro de la distribución (glaucomas muy avanzados o HTO) menor es el rango de la sensibilidad de la retina para relacionarlo con un rango de espesores algo mayor.³³² Un fenómeno similar parece darse en la asociación entre colorimetría y función, que se describía mejor con un polinomio de segundo orden (Fig. 58A y B, Fig. 59A y B).

Soliman y col estudiaron la relación entre la pérdida de RNFL y el daño de CV.³⁹⁴ El espesor de la CFNR disminuye a medida que se incrementa el daño en la CFNR. Esta relación parece no ser lineal, y se puede aproximar mejor por un modelo exponencial. Según este modelo, una cantidad considerable de CFNR se pierde antes del desarrollo del daño perceptible de CV. Este hecho se correlaciona con estudios anteriores según los cuales alrededor del 50% de CGR se pierde antes de que el daño de CV pueda ser detectado.³⁹⁵ Así pues, en el glaucoma inicial, la pérdida de RNFL pueden ocurrir sin que sean apreciables defectos en el CV, y se puede detectar fácilmente con OCT,³⁹⁶ mientras que en las últimas etapas, la progresión del daño glaucomatoso se puede seguir mejor con CV. A la luz de los resultados obtenidos, podemos sugerir un comportamiento similar en el caso del análisis de la cantidad de Hb papilar, el cual se ajustaría más a un modelo no lineal (en relación con la campimetría, Figs. 58 y 59) y presentaría mayores limitaciones identificando cambios papilares en las fases finales de la enfermedad.

Por otro lado, los resultados de Jia y col. concluyeron que existía una relación fuerte entre los parámetros campimétricos y el índice de flujo papilar aportado por la Angio-OCT, el cual no estaba mediado por variables estructurales papilares como el área del ANR o el espesor de la CFNR. Esto sugiere que el índice de flujo aporta información independiente de la gravedad del glaucoma que no está disponible a través de variables estructurales únicamente. A la luz de estos resultados, se ha propuesto incluso que este índice de flujo descrito pudiera ser considerado como un indicador de la gravedad del glaucoma.³⁰⁰ En esta misma línea, se podrían diseñar estudios más detallados para valorar la validez de GDF como posible índice de gravedad del glaucoma. Al igual que el índice de flujo papilar de la Angio-OCT, esta función discriminante de glaucoma aportada por la colorimetría es un parámetro global, no constituye un marcador estructural propiamente dicho y también se relaciona con la gravedad de la enfermedad.

- Los cuatro parámetros colorimétricos globales obtuvieron correlaciones moderadas-fuertes y significativas con los parámetros globales de los otros tres dispositivos estudiados, tanto en la muestra global como en glaucomas.
- La cantidad de Hb papilar presentaba una mayor correlación con la función que con la estructura en la muestra global estudiada. En cambio, la asociación entre la colorimetría y las pruebas estructurales se incrementó en ojos con glaucoma; esta asociación se reducía a medida que avanzaba el estado de gravedad de la enfermedad.

6.7.2. CORRELACIONES SECTORIALES

El presente trabajo es el primero en estudiar la correlación de los resultados obtenidos en los diferentes sectores papilares aportados por este método con los valores sectoriales de otros dispositivos diagnósticos. Ante la práctica ausencia de estudios similares resulta complicado comprar los resultados con la bibliografía. Como aproximación, es posible comentar los resultados de estudios de correlación sectorial OCT-campimetría, que emplearon un método de análisis factorial para determinar regiones del CV.

Estudios previos han mostrado que determinados fármacos anti-glaucomatosos, incluyendo las prostaglandinas,^{397,398} beta-bloqueantes,³⁹⁹ e inhibidores de la anhidrasa carbónica,^{400, 401} mejoraban la perfusión papilar y retiniana o no tenían efecto significativo.^{402, 403} Llevando a cabo correlaciones regionales entre campimetría y flujo papilar se podría eliminar el factor de confusión de los parámetros globales, tales como la medicación. En este trabajo no se interrumpieron los tratamientos tópicos antiglaucomatosos antes de las pruebas, pero, superando las limitaciones de otros estudios similares en los que únicamente se evaluaron parámetros papilares globales,³⁰⁰ se ha eliminado este factor de confusión mediante la realización de correlaciones por sectores.

Correlación colorimetría-perimetría

Como puede apreciarse en la tabla 83, en todos los grupos las correlaciones más fuertes se registraron entre sectores superiores del CV y regiones papilares inferiores determinadas por la colorimetría.

Tabla 83. Tabla resumen de las correlaciones sectoriales y globales colorimetría-campimetría más fuertes por grupos de estudio.

	Correlaciones sectoriales			Correlaciones globales		
	Sector colorimetría (%Hb)	Sector CV (DM)	DM-GDF	SM-GDF	DM-C/D est	SM-C/D est
Muestra global (n=150)	temp/sup 0,66 p<0,01	I1 (inferior)	-0,75 p<0,01	0,75 p<0,01	0,73 p<0,01	-0,73 p<0,01
GPAA (n=90)	temp/sup 0,38 p<0,01	I5 (paracentral inferior)	-0,41 p<0,01	0,39 p<0,01	0,43 p<0,01	-0,41 p<0,01
G. Incipientes (n=30)	temp 0,38 p=0,04	I2 (temporal inferior)	-0,15 p=0,44	0,11 p=0,58	#	#
G. Moderados (n=30)	nasal/sup 0,47 p=0,01	I3 (nasal inferior)	0,07 p=0,72	-0,16 p=0,41	#	#
G. Avanzados (n=30)	temp/sup 0,44 p=0,01	I6 (aumento de la mancha ciega)	-0,39 p=0,03	0,37 p=0,04	#	#

C/D est.: relación excavación/papila estimada. DM: Defecto medio. GDF: Función discriminante de glaucoma. SM: sensibilidad media.

Correlación no estudiada.

Desde el punto de vista de los valores de la cantidad de Hb papilar, no hubo en nuestro estudio una correspondencia entre cada segmento de la colorimetría con una única región del CV (Tablas 44-48), sino que, entre los segmentos papilares hubo un solapamiento en la representación de las diferentes regiones del CV. En general, la mayoría de las regiones del CV se correlacionaron bien con varios sectores de Hb papilar, aunque cada región perimétrica tuvo un segmento específico con el que tenía la mejor correlación. Los sectores de la papila no son totalmente independientes por lo que si un sector está dañado es más probable que otro contiguo a este sector este dañado que no otros sectores más lejanos.

En el total de la muestra estudiada, al analizar el hemisferio superior, el sector inferior (7,8,9) fue el que presentó la correlación más fuerte ($r=0,641$; $p<0,001$) con la

región superior 1 (S1) del CV. Dicha región corresponde a una agrupación de trece puntos del CV que se localizan en la zona nasal superior. En el hemisferio inferior, el sector temporal/superior (16,17,18) fue el que presentó la correlación más fuerte ($r=0,655$; $p<0,001$) con la región inferior 1 (I1) del CV. Dicha región se corresponde con una agrupación de ocho puntos del CV que se localizan en la zona paracentral inferior (Fig. 55). En el grupo total de los 90 GPAA, al analizar al analizar el hemisferio superior, el sector inferior (7,8,9) fue el que presentó la correlación más fuerte ($r=0,257$; $p=0,015$) con la región superior 1 (S1) del CV. En el hemisferio inferior, el sector temporal/superior fue el que presentó la correlación más fuerte ($r=0,381$; $p<0,001$) con la región inferior 5 (I5) del CV. Dicha región se corresponde con una agrupación de tres puntos del CV que se localizan en la zona paracentral temporal inferior (Figura 55).

Ferreras y col.³⁶⁵ realizaron un estudio en pacientes con glaucoma con el objetivo de establecer un mapa relacionando los puntos del CV con las áreas correspondientes de la CFNR medidas mediante OCT. Para el análisis estadístico se realizó un análisis factorial de la sensibilidad umbral de los diferentes puntos del CV (SITA) para agruparlos en grupos de puntos que formarían parte del hemisferio superior o inferior. Posteriormente, se correlacionaron las agrupaciones de puntos con los diferentes sectores del OCT (Cirrus) objetivándose una mayor correlación entre las regiones superiores del CV y los sectores inferiores del OCT. En esta misma línea, Rayward³¹¹ realizó un estudio de correlación entre dos pruebas estructurales (OCT Spectralis, HRT III, al igual que en el presente estudio) con una prueba funcional (perimetría TOP, al igual que en nuestro estudio) en 103 pacientes con GPAA. Para la

obtención tanto de los grupos de puntos del CV, como para los sectores de la CFNR se realizó también un análisis factorial. Obtuvo, al igual que Ferreras, una correlación mayor entre las áreas de puntos del hemicampo superior y el hemi-anillo inferior que entre las áreas de puntos del hemicampo inferior y hemi-anillo superior. El fenómeno contrario se dio en nuestro estudio, en el que la correlación más fuerte en el grupo de GPAA se observó entre el sector temporal/superior (16,17,18) de la colorimetría y la región inferior 5 (I5) del CV ($r=0,381$; $p<0,01$) frente a $r=0,257$ ($p=0,015$) entre sector inferior (7,8,9) de la colorimetría y la región superior 1 (S1) del CV. Esto sí coincide con otros estudios de correlación estructura-función, en los que la mayor correlación implicaba al sector superotemporal.^{381, 390}

En el estudio por subgrupos de gravedad de GPAA tanto la fuerza de la asociación como el número de correlaciones estadísticamente significativas se redujeron (Tablas 46-48). En los tres subgrupos, las correlaciones fueron mayores entre los sectores superiores de la colorimetría (o temporal en el caso de los glaucomas incipientes) y el hemicampo inferior, siendo este sector diferente en cada uno de los grupos. Recientemente, Sánchez³¹² ha llevado a cabo un estudio similar en el que se correlacionaban una prueba estructural (OCT Cirrus) con una prueba funcional (perimetría TOP) en 90 pacientes con GPAA clasificados por subgrupos de gravedad. Este trabajo aporta la investigación en diferentes estadios del glaucoma, de forma similar al nuestro. La correlación observada entre los sectores inferiores de la CFNR y el hemicampo superior fue más fuerte que la correlación observada entre los sectores superiores de la CFNR y el hemicampo inferior, en el grupo de los 90 GPAA ($r=-0,591$; $p<0,001$) y en el grupo de GPAA en estadio avanzado ($r=-0,626$; $p<0,001$). En los

estadios incipiente ($r=-0,577$; $p=0,001$) y moderado ($r=-0,562$; $p=0,001$), las correlaciones fueron mayores entre los sectores superiores de la CFNR y el hemicampo inferior.

En cualquier caso, estos resultados parecen mostrar poca consistencia con lo que actualmente se sabe de las regiones campimétricas alteradas a medida que progresa la enfermedad, posiblemente debido al reducido tamaño muestral de los subgrupos y a la dificultad de extrapolar los datos de la colorimetría a los estudios puros de correlación estructura-función. En nuestro estudio, en el estadio incipiente el sector temporal de la colorimetría se correlacionaba en mayor medida con la región de puntos del CV agrupados en la zona temporal inferior, pero las correlaciones observadas eran más débiles, quizás debido al comportamiento más heterogéneo del glaucoma en dicha etapa de la enfermedad. Se sabe que en los estadios más avanzados de la enfermedad, los defectos campimétricos se profundizan en la región del escalón nasal superior,^{404, 405} mientras que en el presente trabajo la zona de mayor correlación resultó ser la región en torno a la mancha ciega. Esto podría sugerir un comportamiento diferente de la relación colorimetría-función con respecto a la asociación estructura-función.

Finalmente, comparando los resultados de las correlaciones sectoriales y globales (Tabla 83), las correlaciones sectoriales resultaron muy similares a las sectoriales en la muestra global y en GPAA. Sin embargo, mantuvieron un poder de asociación moderado y superior al de las correlaciones globales en los glaucomas moderados y avanzados. En cualquier caso, estos datos deben interpretarse cuidadosamente ya que las correlaciones sectoriales asocian la cantidad media de Hb de cada sector con la

sensibilidad de esa región, y las correlaciones globales mostradas en la tabla 83 implican a los parámetros GDF o cociente C/D estimado.

Correlación colorimetría-OCT

En general, el análisis de correlaciones sectorial evidenció una correlación moderada entre colorimetría y OCT. Desde el punto de vista de los valores de la cantidad de Hb papilar, no hubo en nuestro estudio una correspondencia entre cada segmento de la colorimetría con un único sector de CFNR (Tablas 49-53), sino que, entre los segmentos papilares hubo un solapamiento en la representación de los diferentes sectores definidos por OCT. En la muestra global y en GPAA, la mayoría de las regiones de la CFNR se correlacionaron bien con varios sectores de Hb papilar, aunque cada sector tuvo un segmento específico de Hb con el que tenía la mejor correlación. Este fenómeno no se apreció en el análisis por subgrupos, en el que cada sector de CFNR se correlacionaba con más frecuencia únicamente con una (o en ocasiones con ninguna) región papilar de Hb. Así mismo, con poca frecuencia la correlación más fuerte se obtuvo entre sectores homónimos de OCT y colorimetría, en todos los subgrupos.

La tabla 84 muestra, a modo de resumen, las correlaciones sectoriales y globales colorimetría-OCT más fuertes, por grupos de estudio.

Tabla 84. Tabla resumen de las correlaciones sectoriales y globales colorimetría-OCT más fuertes por grupos de estudio.

	Correlaciones sectoriales			Correlaciones globales		
	Sector colorimetría	Sector OCT	CFNR-GDF	CFNR-C/D est.	CFNR-Hb 8y20	CFNR-Hb total
Muestra global (n=150)	temp/sup 0,62 p<0,01	superior	0,63 p<0,01	-0,63 p<0,01	0,62 p<0,01	0,55 p<0,01
GPAA (n=90)	nasal 0,43 p<0,01	nasal/sup	0,46 p<0,01	-0,48 p<0,01	0,42 p<0,01	0,35 p<0,01
G. Incipientes (n=30)	temp/sup 0,37 p=0,04	superior	-0,62 p<0,01	#	#	#
G. Moderados (n=30)	temp/sup 0,60 p<0,01	superior	-0,31 p=0,10	#	#	#
G. Avanzados (n=30)	temp/sup 0,43 p=0,02	nasal/inferior	-0,18 p=0,34	#	#	#

CFNR: Capa de fibras nerviosas de la retina. C/D est.: relación excavación/papila estimada. GDF: Función discriminante de glaucoma. SM: sensibilidad media.

Correlación no estudiada.

Como puede apreciarse en las tablas 84 y 85, la correlación observada entre los sectores superiores de la CFNR y la Hb en los sectores papilares superiores fue más fuerte que la correlación observada entre los sectores inferiores de la CFNR y la Hb la región inferior de la papila, salvo en el caso de los glaucomas avanzados (nasal/inferior). Así, en el caso de los 90 GPAA, las correlaciones más potentes se observaron entre el espesor del sector nasal/superior de de la CFNR con el sector nasal de Hb (0,431; p<0,001), y entre el espesor del sector superior de la CFNR con la región temporal/superior de Hb (0,411; p<0,001) (Tabla 50).

De igual manera, la correlación más fuerte entre sectores homónimos se observó en algún sector superior en todos los grupos salvo en los glaucomas avanzados (nasal/inferior): 0,588; p<0,001. El grupo en el que más ocasiones, la correlación más

fuerte se obtuvo en sectores homónimos de OCT y colorimetría fue GPAA, con un total de dos: sector temporal/superior (0,319; $p=0,002$) y sector inferior (0,250; $p=0,017$).

Atendiendo a la distribución de los haces de fibras de la CFNR (regla ISNT)¹⁷⁸ la mayor cantidad de fibras se encuentra en la región inferior seguida de la superior. Es bien sabido que los sectores de la CFNR no son totalmente independientes por lo que si un sector está dañado, lo más probable es que otro contiguo también lo esté en mayor medida que otros sectores más alejados. Además existen determinados sectores que son más susceptibles de ser dañados. Por ello las correlaciones más fuertes son de esperar en aquellos sectores que en condiciones normales presenten un grosor de CFNR mayor, y durante el proceso de la patología glaucomatosa este grosor se vea reducido enormemente, como ocurre con los sectores inferiores y superiores.

Los resultados obtenidos en el grupo de glaucomas avanzados podrían deberse a que el sector nasal inferior es el que permanece más conservado hasta estadios más avanzados del glaucoma. Sin embargo, también sabemos que las pruebas estructurales tipo OCT pierden valor diagnóstico en estadios muy avanzados de glaucoma.^{309, 389} Algo sucedido podría suceder con la colorimetría.

Finalmente, comparando los resultados de las correlaciones sectoriales y globales (Tabla 84), las correlaciones sectoriales resultaron muy similares a las globales en la muestra global y en GPAA. Sin embargo, mantuvieron un poder de asociación moderado y superior al de las correlaciones globales en los glaucomas moderados y avanzados.

Análisis global

Pena-Betancor y González de la Rosa han propuesto, a la luz de recientes estudios de correlación estructura-función-perfusión similares al presente,³¹⁵ que la función podría correlacionarse mejor con la cantidad relativa de Hb en la sangre que irriga la CFNR que con su espesor o área. Este aspecto resulta interesante ya que podría indicar que la reducción de la perfusión precede a la atrofia tisular y a la muerte neuronal.² Esta afirmación parece razonable desde un punto de vista fisiológico y se ve reforzada por la observación de que en muchos casos de glaucoma el ANR remanente presenta una perfusión insuficiente, aunque es posible que una vez establecido el daño es irreversible, incluso si la perfusión mejora. Esto podría ocurrir, por ejemplo, en la activación de los mecanismos apoptóticos.

En la muestra total, los resultados mostraron que la función se correlacionaba bien con la cantidad relativa de Hb en los sectores papilares (sector temporal/sup Hb-región paracentral inferior CV: $p=0,66$; $p<0,01$). De igual forma, la estructura se correlacionaba bien con la cantidad relativa de Hb en los sectores papilares (sector nasal Hb-sector nasal/sup CFNR: $p=0,62$; $p<0,01$) (Tabla 85). Al igual que en el estudio de las correlaciones globales, la Hb papilar presentaba una mayor correlación con la función que con la estructura en la muestra global estudiada. En cambio, la asociación entre la colorimetría y las pruebas estructurales se incrementó en ojos con GPAA (sector nasal Hb-sector nasal/sup CFNR: $p=0,43$; $p<0,01$). En cualquier caso, los coeficientes de correlación son muy similares y moderados-bajos, por lo que resulta complicado extraer conclusiones sobre superioridad en este punto.

Además, se debe mencionar que el estudio de Pena-Betancor emplea una versión más avanzada de Laguna ON_hE, que incluye una ampliación del software que permite el análisis diferencial de la Hb por regiones papilares: ANR y excavación. Por lo tanto, parece razonable que sus resultados a nivel de Hb papilar superen a los nuestros.

La tabla 85 muestra de forma comparativa las correlaciones sectoriales colorimetría-CV y colorimetría-OCT más fuertes, por grupos de estudio.

Tabla 85. Tabla comparativa entre las correlaciones sectoriales colorimetría-campimetría y colorimetría-OCT más fuertes por grupos de estudio.

	Correlaciones sectoriales		Correlaciones sectoriales	
	Sector colorimetría	Sector CV	Sector colorimetría	Sector OCT
Muestra global (n=150)	temp/sup 0,66 p<0,01	I1 (inferior)	temp/sup 0,62 p<0,01	superior
GPAA (n=90)	temp/sup 0,38 p<0,01	I5 (paracentral inferior)	nasal 0,43 p<0,01	nasal/sup
G. Incipientes (n=30)	temp 0,38 p=0,04	I2 (temporal inferior)	temp/sup 0,37 p=0,04	superior
G. Moderados (n=30)	nasal/sup 0,47 p=0,01	I3 (nasal inferior)	temp/sup 0,60 p<0,01	superior
G. Avanzados (n=30)	temp/sup 0,44 p=0,01	I6 (aumento de la mancha ciega)	temp/sup 0,43 p=0,02	nasal/inferior

- Las correlaciones de los sectores de la colorimetría con las regiones del campo visual y los sectores de la CFNR fueron similares a las correlaciones globales.
- Las correlaciones Hb-estructura y Hb-función fueron similares entre sí en la muestra global y en los glaucomas.
- Los sectores superiores e inferiores fueron los que mostraron mejores resultados.

6.8. ESTUDIO DE CAPACIDAD DIAGNÓSTICA

En todas las AUC estudiadas, se calculó el punto de corte que proporcionaba el mejor equilibrio entre sensibilidad (S) y especificidad (E),³³² así como la sensibilidad para una especificidad fijada al 95%, lo cual podría resultar más útil para pruebas de diagnóstico precoz (“screening” o cribado) donde se busca conocer la ausencia de enfermedad.

6.8.1. PARÁMETROS COLORIMÉTRICOS GLOBALES

El parámetro con el mayor AUC fue GDF, seguido por la Hb en los sectores 8 y 20, la Hb papilar total y el cociente C/D estimado, en orden decreciente de capacidad diagnóstica. GDF obtuvo un AUC de 0,957 (IC95%: 0,922-0,992; $p < 0,001$), con una sensibilidad del 79% para una especificidad del 95% (Tabla 58). Estos datos son muy similares a los obtenidos por los dos estudios previos que han investigado este aspecto (Tabla 86). Tanto en el estudio de González de la Rosa como en el nuestro, GDF obtuvo un AUC superior la de Hb 8 y 20 (con valores muy parecidos), siendo la diferencia entre ambas menor en este estudio.

Tabla 86. Comparación de los resultados de diversas AUC en algunos estudios analizados.

	N GPAA	AUC GDF (Laguna ON _n E)	AUC Hb 8y20 (Laguna ON _n E)	AUC Hb total (Laguna ON _n E)	AUC CFNR (OCT)	AUC GPS (HRT)
Rodríguez Uña	90	0,96 ($p < 0,001$)	0,94 ($p < 0,001$)	0,93 ($p < 0,001$)	0,87 ($p < 0,001$)	0,84 ($p < 0,001$)
González de la Rosa²³⁴	101*	0,97 ($p < 0,001$)	0,89 ($p < 0,001$)	#	0,88 ($p < 0,001$)**	0,92 ($p < 0,001$)
Pena Betancor²³⁴	71*	#	#	0,65 ($p < 0,001$)	0,80 ($p < 0,001$)**	#

*: El grupo glaucoma incluía sujetos con GPAA, glaucoma pseudoexfoliativo y glaucoma pigmentario.

** : Cirrus-HD OCT (Cirrus, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA).

: Dato no recogido

DISCUSIÓN

El segundo puesto ocupado por la Hb en los sectores verticales demuestra la importancia de este parámetro y refuerza las observaciones efectuadas por el estudio inicial sobre este método.²³⁴ El hecho de que el cociente C/D estimado ocupe el último lugar podría responder a que no constituye una variable principal para la que el dispositivo fue diseñado. No obstante, los valores son muy similares y no constituyen evidencia suficiente para emitir conclusiones firmes.

Cabe destacar el valor del punto de corte óptimo de GDF aportado por este estudio (-5,50; Tabla 58), lo cual podría ir a favor de lo que ya se había sugerido previamente en el apartado de **DISCUSIÓN** dedicado a los comentarios sobre los parámetros y resultados de la colorimetría: en el análisis individual de los casos, Laguna ON_hE clasificó con valores negativos de GDF a todos los glaucomas moderados y avanzados pero se observaron algunos valores negativos de esta variable en los grupos HTO y control. Si se rebajara el punto de corte, posiblemente el poder de clasificación del método aumentaría (en relación a la campimetría), con una mejor capacidad de diagnóstico.

Así mismo, el punto de corte para el cociente C/D estimado obtenido fue 0,64 (Tabla 58), exactamente el mismo valor ofrecido por el dispositivo y obtenido a partir de las estimaciones preliminares de González de la Rosa y su grupo en el desarrollo del programa.²³⁴

En el análisis por subgrupos diagnósticos, el AUC de GDF, Hb 8 y 20, y Hb total resultó estadísticamente significativa en todos los casos salvo en HTO. De forma similar a lo que ocurría en el estudio de Lisboa y col., los valores de AUC en el subgrupo de HTO se reducen considerablemente, debido a que los sujetos catalogados como tal no

presentaban realmente defectos campimétricos y únicamente se diferenciaban del grupo control en las cifras de PIO (Tabla 19). Por lo tanto, se podría sugerir que el método no es capaz de clasificar a los pacientes con HTO como tales, ya que no es capaz de distinguir la cantidad de Hb de sus papilas de las de los sujetos sanos.

En conjunto, la capacidad diagnóstica de los parámetros globales de Laguna ON_hE fue mayor en glaucomas avanzados que en moderados e incipientes (Tablas 61 y 62). Las teóricas diferencias de coloración entre papilas más dañadas y papilas con un daño muy inicial podrían explicar estos resultados.

6.8.2. PARÁMETROS COLORIMÉTRICOS SECTORIALES

Los sectores con mayor capacidad para discriminar entre sanos y GPAA (Tablas 63 y 64), correspondieron al cuadrante **temporal/superior** (sectores 16, 17 y 18) con AUC de 0,928 (IC95%: 0,881-0,975; $p < 0,001$), seguido del cuadrante **superior** (sectores 19, 20 y 21) con un AUC de 0,925 (IC95%: 0,876-0,974; $p < 0,001$). Los sectores de Hb con menor valor discriminatorio resultaron ser el **nasal/inferior** (sectores 4, 5 y 6), con un AUC de 0,883 (IC95%: 0,818-0,947) y el **nasal** (sectores 1, 2 y 3), con un AUC de 0,892 (IC95%: 0,828-0,956), si bien las AUC por sectores no mostraron grandes diferencias entre los mismos. Estos resultados concordaban con los conocimientos fisiopatológicos actuales sobre el glaucoma, donde la zona de excavación, más pálida y con menos Hb, suele progresar hacia los polos superior e inferior de la papila, dejando restos de ANR (mejor perfundido) hacia la región nasal, que se afecta más tardíamente en la enfermedad.

El estudio sectorial de capacidad diagnóstica, mostró que ninguno de los sectores de Hb por separado obtuvo mayor AUC que la Hb papilar total (AUC = 0,930; IC95%: 0,881-0,978; $p < 0,001$). Así mismo, los sectores de Hb 8 y 20 (Fig. 37) fueron los que mejor discriminaron glaucoma en este dispositivo, presentando un AUC superior a las de los demás sectores (AUC = 0,938; IC95%: 0,892-0,983; $p < 0,001$). Esto concuerda con lo existente en la literatura ya que las primera fibras nerviosas del anillo papilar dañadas son las situadas en los polos superior e inferior por lo que la excavación se elonga verticalmente.²³⁴ La parte superior e inferior del área temporal de la papila se afectan primero probablemente por ser la arquitectura de la lámina cribosa más débil a ese nivel.¹¹³ Los axones que proceden del sistema de conos en el área macular y los axones de la retina nasal parecen ser menos vulnerables al proceso glaucomatoso que las fibras correspondientes a los polos superiores e inferiores de la papila del nervio óptico. De ahí que Laguna ON_hE utilice el valor de la Hb media entre estos dos sectores, junto con la pendiente de Hb, para elaborar el parámetro GDF.

6.8.3. CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LOS DEMÁS MÉTODOS ESTUDIADOS Y COMPARACIÓN CON LA COLORIMETRÍA

OCT Spectralis

El espesor global de la CFNR obtuvo un AUC de 0,870 (IC95%: 0,807-0,933; $p < 0,001$), con una sensibilidad del 72,20% y una especificidad del 83,33% (Tabla 65). Fijando una especificidad del 95%, la sensibilidad obtenida descendió a 65,60 (Tabla 66). Estos datos son similares a los obtenidos por los dos estudios previos que han investigado este aspecto, aunque utilizando otros dispositivos de OCT (Tablas 86 y 88).

La capacidad diagnóstica de la OCT en el glaucoma ha sido demostrada en numerosos estudios.²²⁴ En un estudio de Nouri-Mahdavi y col.²²³ la sensibilidad de OCT de dominio temporal para la detección de glaucoma incipiente fue del 85% con una especificidad del 90%, lo cual resulta algo superior a lo encontrado en este trabajo mediante OCT de dominio espectral, posiblemente debido al tamaño muestral de la población estudiada.

En el análisis por subgrupos diagnósticos, todas las AUC resultaron estadísticamente significativas salvo en HTO (Tablas 65 y 66). Según Pieroth y col.²²², la OCT permite discriminar entre sujetos normales y pacientes con glaucoma incipiente con una sensibilidad del 76%-79% y una especificidad entre el 68%-81%. En el presente trabajo, la sensibilidad de OCT para diferenciar glaucomas incipientes fue del 66,70% y la especificidad del 73,30%, lo cual resulta similar a lo previamente descrito. Resulta llamativo que la capacidad diagnóstica de OCT aumentara en los estadios más avanzados de la enfermedad, cuando se sabe que el valor de las pruebas estructurales en las fases finales del glaucoma desciende (efecto suelo).^{309, 389}

Según un estudio de Lisboa y col. los parámetros de OCT que mejor permitían diferenciar los pacientes sanos de los afectados por glaucoma eran: el espesor de la CFNR en la zona temporal superior (AUC = 0,880), el espesor medio de la CFNR (AUC = 0,860) y el espesor de la CFNR en el cuadrante temporal inferior (AUC = 0,810).³²³ Como se ha expuesto en diversos estudios, la reducción en el espesor de la CFNR en los sectores temporal/superior y temporal/inferior se corresponde con los estadios iniciales del daño del nervio óptico en pacientes con glaucoma.⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁸ Existen así mismo pruebas de que las mediciones en el sector temporal/superior serían igual de eficaces

para distinguir a los individuos con y sin glaucoma que las mediciones en el cuadrante temporal inferior.³²³ Nouri-Mahdavi y col.²²³ determinaron que el parámetro que mejor distingue entre sujetos normales y glaucomatosos es el espesor de la capa de fibras en los cuadrantes superior e inferior. Todas estas evidencias concuerdan con lo hallado en el presente trabajo, donde efectivamente los parámetros de OCT con mayor capacidad para discriminar controles de GPAA fueron: el espesor global de la CFNR (AUC= 0,870; IC95%: 0,807-0,933; $p<0,001$), el sector inferior (AUC= 0,861; IC95%: 0,796-0,912; $p<0,001$), el sector temporal/inferior (AUC= 0,841; IC95%: 0,773-0,896; $p<0,001$) y el sector superior (AUC= 0,828; IC95%: 0,758-0,885; $p<0,001$) (Tablas 67 y 68).

HRT-III

El parámetro de HRT que mejor AUC obtuvo fue GPS, seguido por la E/P vertical, el área E/P, el área ANR/P, el área ANR, el volumen ANR y el área de disco, en orden decreciente de capacidad diagnóstica (Tablas 69 y 70). GPS obtuvo un AUC de 0,844 (IC95%: 0,773-0,914; $p<0,001$), con una sensibilidad del 73,33% y una especificidad del 83,33%. Como era de esperar, el punto de corte se incrementaba a medida que lo hacía el estadio evolutivo del glaucoma (Tabla 71). Estos datos se encuentran en una posición intermedia entre dos estudios previos que han investigado este aspecto (Tablas 86 y 88). Lisboa y col. obtuvieron un AUC para GPS de 0,64 ($p=0,05$),³²³ mientras que González de la Rosa y col. publicaron un valor muy superior (0,92; $p<0,001$).²³⁴

Otro estudio a finales de 2010⁴⁰⁹ (Tabla 88) estableció la sensibilidad del HRT II 64,1% y la especificidad en 85,7%, valores más parecidos a los obtenidos en nuestro trabajo mediante HRT-III. Utilizando también HRT-III, Ferreras y col. hallaron una sensibilidad del 84,40% y una especificidad del 74,10% para GPS, datos muy similares a los previamente presentados.³¹⁸ En ese mismo estudio, los autores concluyeron que para la mayoría de parámetros, la capacidad diagnóstica de HRT-III resultaba al menos tan buena como la de HRT II. En un trabajo llevado a cabo en población turca para evaluar la capacidad diagnóstica de HRT en GPAA,⁴¹⁰ GPS también resultó ser el parámetro con mayor AUC (0,860) con una sensibilidad del 70,90% y una especificidad del 88,00%, muy similares a las presentadas en este estudio.

Al igual que en otros estudios,³¹⁸ otros parámetros de HRT-III con AUC elevadas fueron el cociente vertical E/P (AUC= 0,807; IC95%: 0,731-0,884; $p<0,001$) y el cociente área E/P (AUC= 0,786; IC95%: 0,704-0,868; $p<0,001$). En el trabajo de Ferreras y col. los valores para estas variables fueron superiores: 0,940 y 0,941, respectivamente (Tabla 87).³¹⁸ De forma coincidente, ambos parámetros obtuvieron los mejores resultados en dicho estudio, e igualmente el área del disco obtuvo una de las AUC más bajas. Al igual que en el presente trabajo, estos autores no encontraron diferencias significativas entre el tamaño papilar de controles y glaucomas ($p=0,130$), lo cual podría explicar la baja rentabilidad diferenciadora de este parámetro. Como se ha comentado previamente, éste es un factor crítico cuando se comparan grupos ya que algunos parámetros de HRT, tales como el área del ANR, el área de la excavación, el volumen del ANR, etc., están directamente relacionados con el tamaño del disco óptico.^{362, 363}

Tabla 87. Comparación de las AUC de algunos de los parámetros de HRT-III entre estudios similares. Se representa el punto de corte para la Sensibilidad (S) obtenida con una Especificidad (E) fijada al 95%.

	AUC		p		S (%)	
	Rodríguez Uña	Ferreras	Rodríguez Uña	Ferreras	Rodríguez Uña	Ferreras
E/P vertical	0,807	0,940	<0,001	<0,001	54,46	82,20
Área E/P	0,786	0,941	<0,001	<0,001	42,70	65,50
Área ANR/P	0,779	0,941	<0,001	<0,001	43,30	65,50
Área del ANR	0,728	0,889	<0,001	<0,001	17,84	48,30
Volum. del ANR	0,708	0,904	0,001	<0,001	10,00	57,70
Área del disco	0,582	0,649	0,179	0,031	11,11	18,80

En el estudio del grupo turco mencionado previamente,⁴¹⁰ el área excavación/papila global (AUC= 0,850), el área anillo/papila global (AUC= 0,850) y el índice vertical excavación/papila (AUC= 0,850) obtuvieron valores de AUC mayores que las de nuestro estudio si bien el tamaño muestral era mucho mayor (184 ojos controles y 158 ojos con glaucoma).

Aunque en nuestro trabajo no se han llevado a cabo comparaciones entre instrumentos diagnósticos y observadores clínicos, recientes estudios con HRT-III afirman que la sensibilidad de algunos parámetros de HRT (como GPS) es superior a la capacidad diagnóstica de un oftalmólogo general, pero no a la de expertos en glaucoma. En un estudio llevado a cabo por nuestro grupo, la concordancia entre HRT-III y un observador experto en la determinación del cociente E/P vertical fue moderada: CCI (coeficiente de correlación intraclase): 0.649; $p < 0,001$.³⁵⁵

Adicionalmente, y aunque ya se ha comentado la reducción del valor de los métodos estructurales en los estadios avanzados de la enfermedad, algunos

investigadores afirman que HRT también clasifica correctamente a los glaucomas avanzados.³¹⁶ Algo similar ocurrió en este trabajo, donde GPS obtuvo un AUC de 0,945 en el grupo de glaucomas avanzados, superior a la de incipientes (0,782) y moderados (0,804).

Comparación entre dispositivos

Los valores de las AUC resultaron aproximadamente comparables entre los distintos dispositivos estudiados. Todos los parámetros globales de Laguna ON_hE obtuvieron AUC mayores que las de los otros dispositivos (Tablas 57 y 58).

Para comparar la capacidad discriminativa de dos tests diagnósticos es importante verificar un concepto metodológico de suma importancia: los tests a comparar deben ser medidos simultáneamente, aplicados sobre los mismos sujetos y contrastados contra el mismo estándar de oro. Verificados estos requisitos, para comparar la capacidad discriminativa de dos tests diagnósticos deben compararse sus respectivas AUC, siendo más discriminativo el test con la mayor AUC.³¹³ Sin embargo, para poder afirmar (y no sugerir) que existe una diferencia significativa entre dos AUC es necesario compararlas estadísticamente, siendo una posibilidad el método descrito por Hanley y McNeil.³¹⁴

De esta forma, el AUC de GDF resultó significativamente superior a las de los parámetros de HRT y cercana a la significación frente al espesor de la CFNR de OCT. Las demás múltiples comparaciones entre AUC no encontraron diferencias entre la capacidad diagnóstica de los otros dispositivos empleados, si bien el AUC de CFNR-OCT

fue ligeramente mayor que las de los parámetros de HRT (Tabla 75, Fig. 69). No obstante, hay que mencionar que los valores de sensibilidad y especificidad fueron muy parecidos entre todos los dispositivos empleados (Tabla 75).

En el grupo de glaucomas incipientes principalmente, GDF obtuvo mejor sensibilidad que el espesor de la CFNR (73,00% y 45,50%, respectivamente), esto podría explicar porqué el AUC final de GDF fue mayor que la de OCT (aunque sin diferencias significativas: 0,055, Hanley/McNeil). En el análisis ROC de Medina-Mesa y col., los mejores indicadores diagnósticos fueron: el área del ANR (OCT Cirrus), el cociente E/P (OCT Cirrus) y GDF (Laguna ON_hE), sin diferencias significativas entre AUC.³¹⁹

En el estudio de los grupos diagnósticos (Tabla 77), los valores de las AUC de los principales parámetros estudiados se incrementaban a medida que avanzaba la gravedad del glaucoma. GDF obtuvo la mayor AUC en todos los grupos de GPAA, seguido del espesor de la CFNR (OCT) y de GPS (HRT-III). Los valores de AUC para el grupo de GPAA son más similares a los del grupo de glaucomas moderados, situándose en cifras intermedias entre las de los glaucomas incipientes y los glaucomas avanzados. En cualquier caso, hay que recordar que estos resultados deben interpretarse con cautela, debido al tamaño muestral de cada subgrupo.

Así mismo, de forma similar a lo que ocurría en el estudio de Lisboa y col., los valores de AUC en el subgrupo de HTO se reducían considerablemente (con cifras similares entre métodos), debido a que los sujetos catalogados como tal no presentaban realmente defectos campimétricos y únicamente se diferenciaban del grupo control en las cifras de PIO (Tablas 19 y 21). A la luz de estos resultados, parece

que en nuestra muestra los parámetros que mejor discriminaron los HTO de los controles fueron (ordenados de mayor a menor AUC): E/P vertical (HRT-III), GPS (HRT-III), GDF (Laguna ON_hE), y el espesor de la CFNR (OCT), con valores bajos de AUC (Tabla 77). El interés de estudiar HTO con estos procedimientos diagnósticos radica en determinar si alguna prueba perimétrica o estructural es capaz de discriminar entre ambas poblaciones. Si se trata de valorar la capacidad diagnóstica de diferentes aparatos para el diagnóstico precoz de glaucoma se ha considerado más interesante ser exigentes con los criterios de selección y obviamente tenerlo en cuenta a la hora de analizar los resultados, porque si no, podrían parecer decepcionantes o poco clarificadores. Introducir más pacientes con perimetría blanco-blanco patológica, hubiera mejorado los resultados en cuanto a curvas ROC y sensibilidad pero seguiría existiendo la duda de si los procedimientos diagnósticos estudiados son capaces de discriminar patología en pacientes con alto riesgo de desarrollar glaucoma. En este trabajo, las curvas ROC en este subgrupo de pacientes muestran una capacidad diagnóstica más limitada en todas las herramientas diagnósticas estudiadas.

En los análisis sectoriales, tanto en OCT como en la colorimetría acontecieron los mismos fenómenos. En primer lugar, ninguno de los sectores por separado obtuvo mayor AUC que los parámetros globales (Hb total y espesor global de la CFNR, respectivamente). Además, los sectores que mejor diferenciaban a los sujetos normales de los glaucomas fueron los ubicados en el eje vertical (inferiores en OCT y superiores en Laguna ON_hE). En cualquier caso, estos datos destacan la importancia de

las regiones verticales en esta patología, lo cual se aprecia con ambos métodos diagnósticos.

Para una especificidad del 95%, la sensibilidad del cociente E/P vertical estimado por HRT fue del 54,46%. La sensibilidad de Laguna ON_hE para la determinación del mismo parámetro fue 67,80%. Si bien las diferencias no son extremadamente amplias, estos resultados resultan llamativos ya que, como ya ha sido expuesto, Laguna ON_hE no fue específicamente diseñado para determinar el valor del cociente C/D de una forma morfológica.^{308, 355} Por el contrario, este parámetro es uno de los más contrastados por la bibliografía en lo que se refiere a HRT.^{142, 323, 352, 353} Estos resultados podrían explicarse porque la correlación existente entre estos dispositivos en la medida de este mismo parámetro en el grupo de GPAA no fue excesivamente elevada ($r=0,47$; $p<0,01$). Además, gracias a las investigaciones previas de nuestro grupo, conocemos que la concordancia entre Laguna y HRT en cuanto a la determinación del cociente E/P es baja (CCI: 0,379, $p<0,001$).³⁵⁵

Finalmente, en cuanto a la capacidad diagnóstica de HRT y OCT en glaucoma, estudios iniciales reflejaban una sensibilidad y especificidad similar entre ambos. Medeiros y col (2004) compararon la capacidad diagnóstica en glaucoma de las versiones HRT II y OCT Stratus, encontrando una sensibilidad y especificidad similar entre los mejores parámetros de cada herramienta diagnóstica (función discriminante lineal para el HRT-II y el espesor de la CFNR en el cuadrante inferior para OCT Stratus),^{411, 412} lo cual resulta similar a lo encontrado en el presente estudio con las

versiones más avanzadas de dichas plataformas (espesor CFNR OCT Spectralis-GPS HRT-III: 0,603, Hanley/Mc Neil).

Más recientemente, Moreno Montañés y col. han realizado un estudio comparativo entre las medidas del espesor de la CFNR obtenidas con OCT Stratus y los cálculos obtenidos con HRT-II, encontrando una mayor sensibilidad con OCT Stratus sobre todo en glaucomas incipientes (HRT-II: sensibilidad: 32,4%, E: 87%; OCT Stratus: S: 72,9%, E: 81,15%), con baja concordancia entre ambos instrumentos (coeficiente Kappa 0,36).

413

En una muestra muy similar a la del presente estudio (155 ojos, que incluían 79 glaucomas y 76 controles), Leung y col. compararon la rentabilidad diagnóstica para glaucoma de OCT Spectralis frente a la de HRT-III, obteniendo una sensibilidad para OCT Spectralis de 91,1% con una especificidad de 97,4%, y una sensibilidad para HRT-III de 79,8% con un nivel similar de especificidad (94,7%) ($p = 0,012$). El AUC del espesor medio de la CFNR medida con OCT Spectralis (0,978) resultó mayor que la de los parámetros determinados con HRT: área del ANR (0,905), cociente vertical E/P (0,857), y cociente de las áreas ANR/P (0,897).³²¹ Este hecho coincide con lo que aconteció en nuestra serie, si bien nuestras cifras eran ligeramente menores (Tablas 75, 76 y 88).

Tabla 88. Comparación de estudios sobre capacidad diagnóstica de diversos dispositivos para glaucoma.

	N	DM (CV)	E-OCT (%)	S-OCT (%)	E-HRT (%)	S-HRT (%)	AUC CFNR (OCT)	AUC Área ANR (HRT)	AUC GPS (HRT)
Leung (2010) ³²¹	79	10,36	97,40	91,10	94,70	79,80	0,98 (p<0,001)	0,91 (p<0,001)	#
Lisboa (2012) ³²³	48	0,63	80,00	73,20	80,00	45,80	0,86 (p=0,03)	0,72 (p=0,05)	0,64 (p=0,05)
González de la Rosa (2013) ²³⁴	101*	9,30	95,10**	67,00**	95,10	71,30	0,88 (p<0,001)**	#	0,92 (p<0,001)
Pena Betancor (2015) ³¹⁵	71*	10,53	95,40**	54,93**	#	#	0,80 (p<0,001)**	#	#
Rodríguez Uña (2015)	90	9,90	95,00	65,60	83,33	73,33	0,87 (p<0,001)	0,73 (p<0,001)	0,84 (p<0,001)

N: número de pacientes con glaucoma.

* El grupo glaucoma incluía sujetos con GPAA, glaucoma pseudoexfoliativo y glaucoma pigmentario.

** Cirrus-HD OCT (*Cirrus, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA*).

Dato no recogido.

A la hora de comparar y discutir los resultados de varios trabajos, conviene tener en cuenta que la selección de la muestra y los objetivos de cada estudio pueden modificar los resultados en cuanto a la potencia de las pruebas diagnósticas. Un estudio de Medeiros y col. que evaluaba el impacto de los sesgos de diseño en los estudios de pruebas diagnósticas para glaucoma encontró que los estudios de casos y controles, diseñados con un grupo de pacientes con glaucoma bien definido y un grupo control de sujetos normales, mostraban una sobreestimación sustancial de la precisión de las pruebas.⁴¹⁴ Igualmente, Leung y col. reflejaron en su trabajo de 2010 que la elevada proporción de pacientes con glaucoma moderado o avanzado (60,8%, DM medio: 10,36 dB) en su muestra podría incrementar la sensibilidad y especificidad diagnósticas de los dispositivos de imagen estudiados.³²¹ El DM del grupo GPAA en el presente trabajo fue 9,90 dB, similar al de González de la Rosa y algo menor que el de Leung.

Los resultados más bajos de los dispositivos diagnósticos en el estudio de Lisboa y col. comparados con los de los demás trabajos presentados en la tabla 88 podrían deberse, al menos en parte, al estadio menos avanzado de los pacientes con glaucoma (DM: 0,63 dB), ya que muchos pacientes catalogados como glaucomatosos no presentaban realmente daño en el CV en el momento de las pruebas. Del mismo modo, la utilización de dos grupos claramente diferenciados por el daño campimétrico, como ocurre en los otros estudios presentados, podría mostrar resultados de capacidad diagnóstica de las pruebas superiores a los teóricamente esperables.

El análisis pormenorizado por subgrupos que se ha llevado a cabo en la presente tesis doctoral permite conocer el comportamiento de los métodos diagnósticos a medida que progresa la gravedad de la enfermedad, tratando de aportar información más detallada y compensar este sesgo de diseño mencionado previamente. No obstante, el reducido número de integrantes de dichos subgrupos no permite emitir afirmaciones categóricas.

- La colorimetría presenta una buena capacidad diagnóstica de glaucoma, similar a la de los métodos diagnósticos estructurales evaluados.
- Tanto los parámetros globales como sectoriales de Laguna ON₁E identificaron y clasificaron de forma satisfactoria a los sujetos con glaucoma.

6.9. ESTUDIO DE LA PRESIÓN DE PERFUSIÓN OCULAR

De acuerdo a los resultados obtenidos, la PPO en sujetos con glaucoma se podría correlacionar mejor con la colorimetría (PPO-Hb total: $R^2=0,41$) que con la función (PPO-DM: $R^2=0,04$) y la estructura (PPO-espesor CFNR OCT: $R^2=0,06$). La asociación existente entre la PPO y los parámetros globales de la colorimetría (GDF y Hb total) se ajustaba mejor a un polinomio de segundo grado (Fig. 71).

Grandes estudios de prevalencia en diferentes poblaciones (“Baltimore Eye Survey”, “Egna-Neumarkt Study”, “Proyecto VER”, “Barbados Eye Study”) encontraron una asociación significativa entre la baja PPO y la prevalencia del GPAA.⁴¹⁵ Así mismo, la PPO en relación con el glaucoma ha sido muy estudiada en el contexto del GNT.^{416, 417} Sin embargo, éste es el primer estudio que analiza la asociación entre este parámetro y la técnica colorimétrica. Aunque en sentido estricto la colorimetría y la PPO miden parámetros diferentes, en este estudio se han relacionado puesto que ambas pueden aportar información acerca del estado vascular del nervio óptico. Las asociaciones así obtenidas aportan información adicional y novedosa nunca antes publicada. Además, aunque teórica, la PPO es un parámetro fácil de calcular, accesible y posible de determinar mediante técnicas no invasivas, que concuerda con el diseño del resto de pruebas del protocolo. No obstante, presenta la limitación de que depende de los valores de PIO, y en el presente estudio la mayoría de los pacientes con HTO o GPAA de la muestra presentaban PIO controladas con tratamiento hipotensor. De forma similar, en estudios epidemiológicos potentes sobre PPO y glaucoma tampoco se consideró la medicación hipotensora.³²⁷

Una cifra aislada de PPO, al igual que una cifra aislada de PIO (sobre todo si se encuentra controlada con medicación), no es representativa de la gravedad del glaucoma. Podrían ser la PPO previa al inicio del tratamiento médico o incluso las fluctuaciones en dicha PPO a lo largo del día, como se ha sugerido recientemente,^{143, 418} las que guarden mayor correlación con la gravedad del glaucoma. De esta manera, De Oliveira recientemente ha publicado que existe correlación entre las fluctuaciones de la PPO y la gravedad de la afectación perimétrica (Humphrey) en pacientes con glaucoma ($r=-0,35$; $p = 0,01$). Así mismo, no se halló correlación entre la fluctuación de PPO y el cociente E/P clínico ($r=0,10$; $p=0,48$).¹⁴³ En nuestro estudio, teniendo en cuenta que la variable estudiada fue la propia PPO y no sus fluctuaciones a lo largo del día, la correlación entre la PPO y el DM (Octopus TOP) en GPAA fue similar ($r=0,25$; $p<0,05$), y tampoco se encontró correlación significativa entre la PPO y el cociente E/P ($r=0,17$; $p=0,11$), medido con HRT-III en nuestro caso (Tabla 40).

El hecho de que el efecto de la PPO sobre el GPAA sea un posible artefacto es un punto controvertido ya que la PIO es parte de la PPO. Esto ha sido comentado en la literatura y ha dado lugar incluso a correspondencia entre ciertos autores.^{131, 419, 420}

Aunque hay suficiente evidencia en la relación PIO-GPAA y la relación TA-GPAA, la interrelación TA-PIO es más compleja y permanece sin aclararse. Muchos estudios presentan una asociación positiva entre edad y PIO,^{102, 156} mientras que otros estudios hablan de una asociación negativa.^{421, 422} Además, se ha descrito una asociación positiva entre edad y TA.^{423, 424} En base a estos datos, se podría sugerir que la edad es un factor de confusión en la relación TA-PIO. A este respecto, para evitar sesgos, se

han propuesto estudios ajustados por PIO, como el del propio Leske en su estudio de incidencia de glaucoma del Barbados Eye Studies.¹³¹ Sin embargo, en muchos estudios la asociación de TA y PIO se ha mostrado estadísticamente significativa tras el ajuste por edad.^{102, 157, 425} Por lo tanto, parece que la asociación de TA con la PIO es independiente de la edad. En el presente trabajo, no se evidenciaron variaciones de la PIO y la TA en función de la edad en los sujetos sanos del estudio (Fig. 70A). De forma similar, en el “Los Angeles Latino Eye Study” se observó que unas cifras bajas de PPO, PPO diastólica y PPO sistólica se asociaban con la prevalencia de GPAA, basándose en modelos de regresión ajustados por PIO.⁴²⁶ Lo que se deriva de forma clara de todos estos estudios es que la TA parece estar asociada con el glaucoma, independientemente de su asociación con la PIO. En cualquier caso, la mayoría de autores coincide en que sería necesaria una evaluación prospectiva y continuada para definir mejor el papel de la PPO en el desarrollo y la progresión del glaucoma.^{128, 139}

Las relaciones PIO y TA deben interpretarse con cautela y se requerirían ensayos clínicos randomizados para poder introducir la PPO como criterio útil en la práctica clínica.³²⁸ Para que se pudiera introducir la PPO en la práctica clínica, primero debería determinarse y cuantificar el papel de la PPO como factor de riesgo de glaucoma. Esto requeriría principalmente ensayos clínicos específicamente diseñados con este fin. Dichos ensayos clínicos deberían incluir la preservación de la visión y/o de la estructura como variables objetivos, encuadradas en un seguimiento a largo plazo. Wang y col. trataron de determinar la respuesta del flujo en la papila ante la reducción de la PPO originada por la alteración de ambos, la TA o la PIO. Monitorizaron el flujo sanguíneo a nivel del nervio óptico de primates mediante flujografía moteada láser (“speckle”),

registrando qué factor tenía más fuerza en la reducción del flujo papilar: la disminución de la TA o la elevación de la PIO. Los resultados mostraron que el flujo sanguíneo del nervio óptico es más susceptible a un descenso de la PPO inducida por un descenso de la TA comparado con ese descenso inducido por un incremento de la PIO. Esta vulnerabilidad de la capacidad de autorregulación del flujo sanguíneo ante la baja TA podría aportar evidencia experimental relacionada con la patofisiología hemodinámica del glaucoma.²⁵⁶

En la presente Tesis Doctoral, al haberse eliminado los sujetos con TA muy bajas o muy altas, no fue posible determinar la influencia de la hipotensión arterial o la hipertensión arterial, respectivamente, sobre la PPO y el glaucoma. Conviene recordar que, aunque fácil de hallar y útil, el valor de PPO así calculado es solamente una medida teórica, que refleja la posible entrada de sangre en la ACR antes de que penetre en el nervio óptico. En cualquier caso, no era objetivo de esta tesis estudiar las diferencias de PPO entre ojos sanos y glaucomatosos.

- Se encontró una baja asociación entre la PPO y la colorimetría, aunque fue mayor que la encontrada con estructura y función.
- La relación entre PPO y hemoglobina papilar pudo explicarse mejor a través de una ecuación no lineal.
- La relación entre PPO, TA y PIO en glaucoma continúa siendo controvertida.

6.10. LIMITACIONES

Relacionadas con el diseño:

- Tamaño muestral. Sobre todo en los subgrupos. Así mismo, para aumentar la fiabilidad de las comparaciones entre los grupos control y GPAA, se podrían haber incluido más sujetos en el grupo control (50-60).
- Existencia de factores vasculares que no son controlables. La medida única de la TA puede representar una limitación. Como ya se ha comentado, la evaluación de la fluctuación de la PPO podría aportar más información acerca del estado vascular papilar que una cifra única de PPO.
- Estudio multivariante. La realización de un estudio multivariante para determinar con mayor fiabilidad en qué medida factores como TA, edad, PIO, etc. afectan a las medidas de la colorimetría habría dotado de gran potencia a este trabajo.

Relacionadas con el dispositivo Laguna ON_hE:

- El programa carece de una base de datos normativa para comparar y ajustar los análisis. Futuros estudios podrían ir orientados a incorporar una base de datos con edades, razas, rangos refractivos amplios, etc. que sirva de patrón para el dispositivo.
- Ya se han comentado las múltiples dificultades que representa una medida espectral de la absorción de la Hb en el fondo de ojo. Podemos calibrar la composición espectral de la luz que empleemos para iluminar la papila, pero la

luz reflejada no depende solamente de la absorción de la Hb sino de otros factores menos fáciles de controlar, como son las características de absorción espectral de los medios oculares, especialmente del cristalino, cuya absorbancia sufre importantes cambios asociados a la edad y posee una importante variabilidad interindividual, alcanzando una influencia máxima en los sujetos con cataratas. Futuras mejoras técnicas irían encaminadas a desarrollar procedimientos matemáticos de descontaminación de la imagen por la absorción del cristalino.

- Posibles estudios futuros podrían ir encaminados a establecer valores de corte de GDF para los diferentes estadios el glaucoma.
- Las limitaciones asociadas a la delimitación del borde papilar mediante este programa ya han sido analizadas en el apartado correspondiente de esta Tesis Doctoral.
- Como ya se ha comentado, el dispositivo muestra una amplia dispersión en las medidas de cantidad de Hb, con grandes desviaciones estándar en determinados sectores (Tabla 28). Esto es consistente con los resultados de otros estudios similares.² Los exploradores deben tener en consideración esta variabilidad a la hora de utilizar este método.

6.11. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

1.- Aplicación de esta tecnología al estudio de los pacientes con **GNT**, en los que se piensa que la perfusión papilar podría desempeñar un papel relevante.

2.- En esta misma línea, recientemente existe bastante evidencia de la elación entre el **síndrome de apnea-hipopnea del sueño** y varias patologías oftalmológicas, entre las que se encuentra el glaucoma. Las alteraciones vasculares, circulatorias y de oxigenación que existen en estos sujetos y su asociación con la neuropatía óptica glaucomatosa podrían ser estudiados mediante la colorimetría.

3.- Estudio **longitudinal de glaucoma** que permita evaluar el **valor pronóstico** de este método así como compararlo con otros métodos de análisis. Un seguimiento de los pacientes con HTO y con glaucoma podría suponer un escenario muy ventajoso para la aplicación de estas nuevas tecnologías en la práctica clínica.

Por un lado, sería de gran interés ver en qué medida se mantienen las correlaciones observadas entre métodos diagnósticos en el tiempo de evolución. De forma adicional, un estudio prospectivo podría ser muy útil en la evaluación de aquellos pacientes con glaucoma en los que se identifica una progresión del daño campimétrico en presencia de un buen control tensional. La identificación de cambios colorimétricos papilares en estos casos podría sugerir la existencia de algún otro factor, posiblemente relacionado con el estado de perfusión papilar, que contribuyera a dicha progresión del daño glaucomatoso.

4.- Establecer **puntos de corte de GDF** para **estadificar** el glaucoma en función de su gravedad. A partir de métodos estadísticos más complejos e incluyendo datos como la prevalencia de la enfermedad. Sin embargo, realizar una discriminación entre los

distintos estadios de glaucoma presentaría cierta dificultad ya que no se conoce la prevalencia de la enfermedad por estadios en nuestro ámbito de estudio.

Así mismo, se debe tener en cuenta que, al igual que ya se ha comentado en relación a GPS, la clasificación que ofrece GDF discrimina la existencia o ausencia de glaucoma y no el nivel de daño del nervio óptico. Por lo tanto, elevados niveles de GDF no necesariamente indican un estado más avanzado de la enfermedad.²¹⁰ Estudios preliminares a este respecto en vías de publicación⁴²⁷ muestran que el comportamiento de GDF es continuo, pero con una relación curvilínea respecto a la campimetría (SM), similar a lo que ocurre con la Hb en el ANR.

5.- Comparar y correlacionar la colorimetría con alguna de las técnicas diseñadas para medir el flujo sanguíneo ocular. Podría ser interesante comparar estos resultados con las técnicas **Doppler**, por ejemplo, que no son invasivas y gozan de un gran desarrollo. No obstante, este método mide la perfusión retiniana global y no la del nervio óptico en particular. Además, es un método que requiere una validación previa del ecografista y resulta más complejo técnicamente.

6.- En esta misma línea, y con mayor aplicación, resultaría de interés comparar los resultados obtenidos con este dispositivo con los recientemente publicados mediante la utilización de la nueva técnica de **angiografía-OCT**.³⁰⁰

6.12. REFLEXIONES FINALES

La perfusión del nervio óptico depende fundamentalmente de tres factores: el contenido de Hb, la tasa de flujo sanguíneo y la saturación de oxígeno. Cuando existen diferentes tipos de tejido en la región de interés, y la intención no es medir la perfusión total sino más bien determinar los cambios de oxigenación en el tiempo, es útil medir dos o más longitudes de onda donde la oxihemoglobina y la desoxihemoglobina muestren la misma y diferente absorberancia. Sin embargo, los autores creemos que la medida del contenido en Hb proporciona más información. El método presentado en este trabajo muestra una alta reproducibilidad, una buena capacidad diagnóstica y correlación con otros procedimientos de estudio del glaucoma, similares a lo encontrado cuando se comparan mutuamente tales procedimientos. La medida de la cantidad de Hb papilar se correlaciona bien con muchos índices morfológicos y funcionales del GPAA. Las AUC, sensibilidad y especificidad obtenidos con esta nueva herramienta diagnóstica se asemejan a las de las otras herramientas de diagnóstico estructural de glaucoma analizadas en este trabajo.

La figura 75 muestra, a modo resumen, una representación gráfica simultánea de las hojas de resultados de todos los métodos empleados en este estudio, realizadas en un paciente representativo de cada grupo diagnóstico. Como se puede apreciar, existe concordancia y consistencia en los resultados.

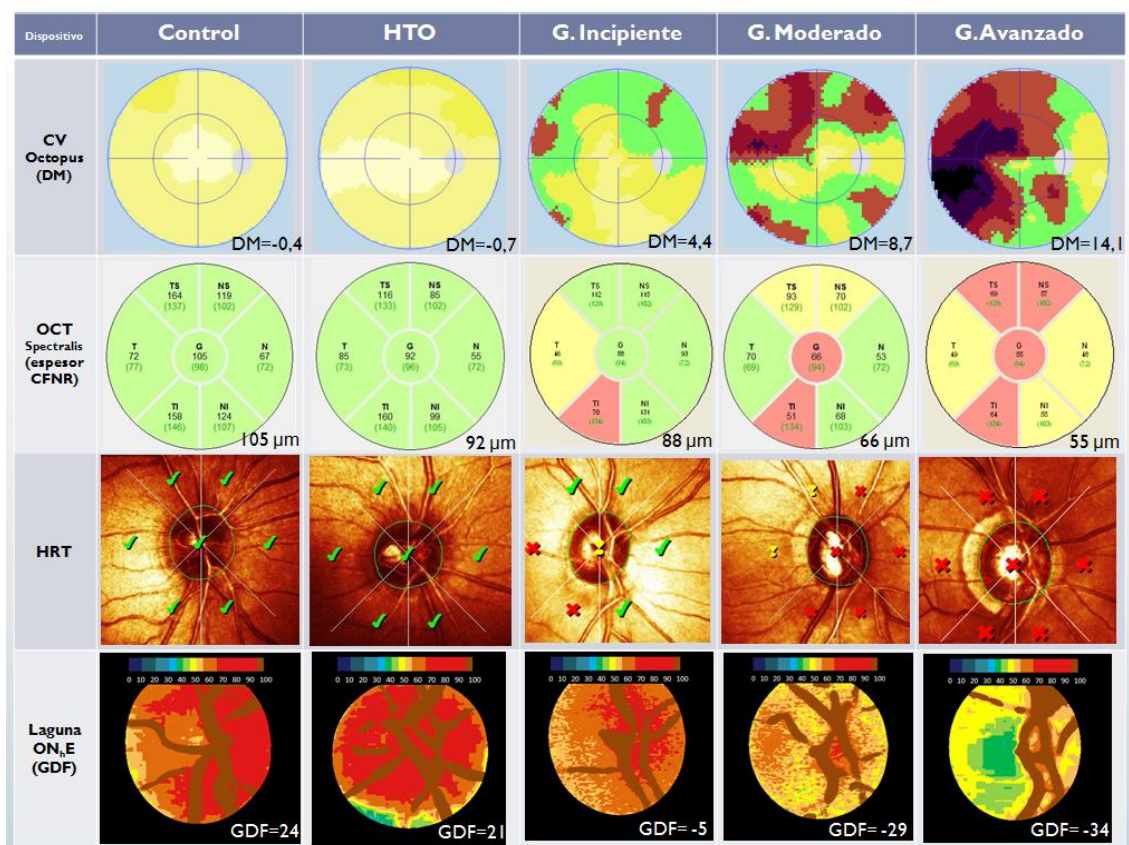


Figura 75. Esquema comparativo de ejemplos que muestran la evolución de los resultados de los métodos diagnósticos estudiados en este trabajo en función del estadio de glaucoma.

En un estudio reciente los autores han remarcado que muchas de las técnicas para medir el flujo sanguíneo ocular (Doppler color, angiografía oftalmoscópica con láser escáner confocal mediante fluoresceína y verde indocianina, flujometría sanguínea láser, flujometría Doppler con escáner láser, oximetría fotográfica retiniana, etc.) no son utilizados habitualmente en la práctica clínica.⁴²⁸ Consideramos que la disponibilidad de la colorimetría podría inducir un cambio en esta tendencia. Este nuevo método es relativamente fácil de aplicar y la mayoría de los servicios oftalmológicos disponen del equipamiento necesario.

DISCUSIÓN

La colorimetría también parece tener aplicaciones muy prometedoras en otras líneas de investigación. Por ejemplo, parece demostrado que la perfusión reducida precede a los defectos funcionales, la atrofia tisular y las alteraciones visuales. Se requieren estudios a largo plazo para verificarlo, que así mismo podrían ayudar a aumentar el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad.

Creemos que el presente trabajo representa el inicio de una nueva línea en la investigación del glaucoma. Esperamos que estos resultados iniciales prometedores sean confirmados y enriquecidos por otros grupos de investigadores.

7. CONCLUSIONES

1. La capacidad diagnóstica del dispositivo de colorimetría fotográfica Laguna ON_hE en hipertensión ocular y glaucoma es similar a la de OCT Spectralis y HRT-III, siendo GDF el parámetro global con mejor rentabilidad diagnóstica.
2. Existe una correlación moderada entre el CV y la cantidad de Hb papilar, siendo esta asociación mayor entre el sector temporal/superior de colorimetría y el sector nasal/inferior de la perimetría.
3. Los parámetros globales aportados por la colorimetría presentan buena correlación con los parámetros clínicamente más relevantes de OCT y HRT en hipertensión ocular y en distintos estadios de gravedad de glaucoma.
4. En los pacientes con glaucoma, existe una correlación moderada-fuerte entre el espesor de los sectores de la capa de fibras nerviosas peripapilar y los sectores de hemoglobina papilar, siendo esta correlación mayor en los sectores superiores y en los casos con glaucoma moderado.
5. Existe una reducción en la cantidad de hemoglobina papilar global y en cada uno de los sectores papilares analizados a medida que avanza el estadio de gravedad del glaucoma. Los sectores donde las diferencias son más marcadas son los sectores superiores e inferiores.
6. La asociación entre presión de perfusión ocular y colorimetría en sujetos con glaucoma primario de ángulo abierto se puede describir mediante una ecuación polinómica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tezel G, Yang X, Luo C, et al. Hemoglobin expression and regulation in glaucoma: insights into retinal ganglion cell oxygenation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:907-19.
2. Bambo MP, Garcia-Martin E, Satue M, et al. Measuring hemoglobin levels in the optic disc of Parkinson's disease patients using new colorimetric analysis software. *Parkinsons Dis* 2014;2014:946540.
3. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006;90:262-7.
4. Drance S. The changing concept of glaucoma in the 20th century. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
5. Friedman DS, Wolfs RC, O'Colmain BJ, et al. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:532-8.
6. Primary open-angle glaucoma: preferred practice pattern. In: American Academy of Ophthalmology. San Francisco, The Academy; 2005.
7. Primary angle closure glaucoma: Preferred Practice Pattern. In: American Academy of Ophthalmology. San Francisco, The Academy.; 2005.
8. Sommer A. Intraocular pressure and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1989;107:186-8.
9. Brandt JD. Corneal thickness in glaucoma screening, diagnosis, and management. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15:85-9.
10. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. *Arch Ophthalmol* 1995;113:216-21.
11. Racette L, Wilson MR, Zangwill LM, Weinreb RN, Sample PA. Primary open-angle glaucoma in blacks: a review. *Surv Ophthalmol* 2003;48:295-313.
12. Klein BE, Klein R, Sponsel WE, et al. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:1499-504.
13. Leske MC, Connell AM, Schachat AP, Hyman L. The Barbados Eye Study. Prevalence of open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1994;112:821-9.
14. Kniestedt C, Lin S, Choe J, et al. Correlation between intraocular pressure, central corneal thickness, stage of glaucoma, and demographic patient data: prospective analysis of biophysical parameters in tertiary glaucoma practice populations. *J Glaucoma* 2006;15:91-7.
15. Suzuki Y, Iwase A, Araie M, et al. Risk factors for open-angle glaucoma in a Japanese population: the Tajimi Study. *Ophthalmology* 2006;113:1613-7.
16. Dielemans I, Vingerling JR, Algra D, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. Primary open-angle glaucoma, intraocular pressure, and systemic blood pressure in the general elderly population. The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995;102:54-60.
17. Dielemans I, Vingerling JR, Wolfs RC, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population-based study in The Netherlands. The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1994;101:1851-5.
18. Sommer A. Doyne Lecture. Glaucoma: facts and fancies. *Eye (Lond)* 1996;10 (Pt 3):295-301.

19. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol* 1998;126:498-505.
20. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol* 2000;130:429-40.
21. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL, et al. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology* 2004;111:1627-35.
22. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol* 1996;80:389-93.
23. Thylefors B, Negrel AD. The global impact of glaucoma. *Bull World Health Organ* 1994;72:323-6.
24. Alsagoff Z, Aung T, Ang LP, Chew PT. Long-term clinical course of primary angle-closure glaucoma in an Asian population. *Ophthalmology* 2000;107:2300-4.
25. Shiose Y, Kitazawa Y, Tsukahara S, et al. Epidemiology of glaucoma in Japan--a nationwide glaucoma survey. *Jpn J Ophthalmol* 1991;35:133-55.
26. Foster PJ, Johnson GJ. Glaucoma in China: how big is the problem? *Br J Ophthalmol* 2001;85:1277-82.
27. Aung T, Friedman DS, Chew PT, et al. Long-term outcomes in asians after acute primary angle closure. *Ophthalmology* 2004;111:1464-9.
28. Ang LP, Aung T, Chua WH, Yip LW, Chew PT. Visual field loss from primary angle-closure glaucoma: a comparative study of symptomatic and asymptomatic disease. *Ophthalmology* 2004;111:1636-40.
29. Quigley HA, Enger C, Katz J, Sommer A, Scott R, Gilbert D. Risk factors for the development of glaucomatous visual field loss in ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 1994;112:644-9.
30. Stamper RL, Lieberman MF, Drake MV. Becker-Shaffer's diagnosis and therapy of the glaucomas. 8th ed. / Robert L. Stamper, Marc F. Lieberman, Michael V. Drake. ed. [Edinburgh?]: Mosby Elsevier; 2009.
31. MB Schields RR, T Krupin . Classifications of the Glaucomas. St. Louis: Mosby; 1996.
32. Stamper RL, Lieberman MF, Drake MV. Becker-Shaffer's diagnosis and therapy of the glaucomas. Edinburgh: Mosby Elsevier; 2009.
33. Terminology and Guidelines for Glaucoma. Savona: European Glaucoma Society; 2014.
34. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ* 2004;82:844-51.
35. Kroese M, Burton H, Vardy S, Rimmer T, McCarter D. Prevalence of primary open angle glaucoma in general ophthalmic practice in the United Kingdom. *Br J Ophthalmol* 2002;86:978-80.
36. Fuchs J, Nissen KR, Goldschmidt E. Glaucoma blindness in Denmark. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1992;70:73-8.
37. Quigley HA, Vitale S. Models of open-angle glaucoma prevalence and incidence in the United States. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:83-91.
38. Rudnicka AR, Mt-Isa S, Owen CG, Cook DG, Ashby D. Variations in primary open-angle glaucoma prevalence by age, gender, and race: a Bayesian meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4254-61.

39. Anton A, Andrada MT, Mujica V, Calle MA, Portela J, Mayo A. Prevalence of primary open-angle glaucoma in a Spanish population: the Segovia study. *J Glaucoma* 2004;13:371-6.
40. Vijaya L, George R, Paul PG, et al. Prevalence of open-angle glaucoma in a rural south Indian population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4461-7.
41. Iwase A, Suzuki Y, Araie M, et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi Study. *Ophthalmology* 2004;111:1641-8.
42. Ntim-Amponsah CT, Amoaku WM, Ofosu-Amaah S, et al. Prevalence of glaucoma in an African population. *Eye (Lond)* 2004;18:491-7.
43. Murdoch IE, Cousens SN, Babalola OE, Yang YF, Abiose A, Jones BR. Glaucoma prevalence may not be uniformly high in all 'black' populations. *Afr J Med Med Sci* 2001;30:337-9.
44. Leske MC, Connell AM, Wu SY, et al. Incidence of open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. The Barbados Eye Studies Group. *Arch Ophthalmol* 2001;119:89-95.
45. Podgor MJ, Leske MC, Ederer F. Incidence estimates for lens changes, macular changes, open-angle glaucoma and diabetic retinopathy. *Am J Epidemiol* 1983;118:206-12.
46. de Voogd S, Ikram MK, Wolfs RC, Jansonius NM, Hofman A, de Jong PT. Incidence of open-angle glaucoma in a general elderly population: the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 2005;112:1487-93.
47. Mukesh BN, McCarty CA, Rait JL, Taylor HR. Five-year incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Ophthalmology* 2002;109:1047-51.
48. Schoff EO, Hattenhauer MG, Ing HH, et al. Estimated incidence of open-angle glaucoma in Olmsted County, Minnesota. *Ophthalmology* 2001;108:882-6.
49. Steinmann WC. The "who" and "how" of detecting glaucoma. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285:1091-3.
50. Coffey M, Reidy A, Wormald R, Xian WX, Wright L, Courtney P. Prevalence of glaucoma in the west of Ireland. *Br J Ophthalmol* 1993;77:17-21.
51. Le A, Mukesh BN, McCarty CA, Taylor HR. Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3783-9.
52. Kini MM, Leibowitz HM, Colton T, Nickerson RJ, Ganley J, Dawber TR. Prevalence of senile cataract, diabetic retinopathy, senile macular degeneration, and open-angle glaucoma in the Framingham eye study. *Am J Ophthalmol* 1978;85:28-34.
53. Gaasterland D, Tanishima T, Kuwabara T. Axoplasmic flow during chronic experimental glaucoma. 1. Light and electron microscopic studies of the monkey optic nervehead during development of glaucomatous cupping. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978;17:838-46.
54. Quigley HA, Addicks EM. Chronic experimental glaucoma in primates. II. Effect of extended intraocular pressure elevation on optic nerve head and axonal transport. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1980;19:137-52.
55. Cartwright MJ, Anderson DR. Correlation of asymmetric damage with asymmetric intraocular pressure in normal-tension glaucoma (low-tension glaucoma). *Arch Ophthalmol* 1988;106:898-900.
56. Crichton A, Drance SM, Douglas GR, Schulzer M. Unequal intraocular pressure and its relation to asymmetric visual field defects in low-tension glaucoma. *Ophthalmology* 1989;96:1312-4.
57. Bengtsson B. The prevalence of glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1981;65:46-9.

58. Hu CN. [An epidemiologic study of glaucoma in Shunyi County, Beijing]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 1989;25:115-9.
59. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:714-20; discussion 829-30.
60. Hollows FC, Graham PA. Intra-ocular pressure, glaucoma, and glaucoma suspects in a defined population. *Br J Ophthalmol* 1966;50:570-86.
61. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royall RM, Quigley HA, Javitt J. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA* 1991;266:369-74.
62. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, et al. The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol* 1980;24:335-610.
63. Goldwyn R, Waltman SR, Becker B. Primary open-angle glaucoma in adolescents and young adults. *Arch Ophthalmol* 1970;84:579-82.
64. Leske MC. The epidemiology of open-angle glaucoma: a review. *Am J Epidemiol* 1983;118:166-91.
65. Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Javitt JC, Sommer A. Diabetes, intraocular pressure, and primary open-angle glaucoma in the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* 1995;102:48-53.
66. Nemesure B, He Q, Mendell N, et al. Inheritance of open-angle glaucoma in the Barbados family study. *Am J Med Genet* 2001;103:36-43.
67. Grant WM, Burke JF, Jr. Why do some people go blind from glaucoma? *Ophthalmology* 1982;89:991-8.
68. Fraser S, Bunce C, Wormald R. Retrospective analysis of risk factors for late presentation of chronic glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1999;83:24-8.
69. Martin MJ, Sommer A, Gold EB, Diamond EL. Race and primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1985;99:383-7.
70. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, et al. Racial differences in the cause-specific prevalence of blindness in east Baltimore. *N Engl J Med* 1991;325:1412-7.
71. Merritt JC. Filtering procedures in American blacks. *Ophthalmic Surg* 1980;11:91-4.
72. Schwartz AL, Love DC, Schwartz MA. Long-term follow-up of argon laser trabeculoplasty for uncontrolled open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1482-4.
73. Quigley HA, West SK, Rodriguez J, Munoz B, Klein R, Snyder R. The prevalence of glaucoma in a population-based study of Hispanic subjects: Proyecto VER. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1819-26.
74. Holmes WJ. Hawaii through the ophthalmoscope. *Am J Ophthalmol* 1956;42:393-402.
75. Holmes WJ. Glaucoma in the Central and South Pacific. *Am J Ophthalmol* 1961;51:253-61.
76. Foster PJ, Baasanhu J, Alsbirk PH, Munkhbayar D, Uranchimeg D, Johnson GJ. Glaucoma in Mongolia. A population-based survey in Hovsgol province, northern Mongolia. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1235-41.
77. Passo MS, Goldberg L, Elliot DL, Van Buskirk EM. Exercise training reduces intraocular pressure among subjects suspected of having glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1096-8.
78. Qureshi IA. The effects of mild, moderate, and severe exercise on intraocular pressure in glaucoma patients. *Jpn J Physiol* 1995;45:561-9.

79. Higginbotham EJ, Kilimanjaro HA, Wilensky JT, Batenhorst RL, Hermann D. The effect of caffeine on intraocular pressure in glaucoma patients. *Ophthalmology* 1989;96:624-6.
80. Chandrasekaran S, Rohtchina E, Mitchell P. Effects of caffeine on intraocular pressure: the Blue Mountains Eye Study. *J Glaucoma* 2005;14:504-7.
81. Podos SM, Becker B, Morton WR. High myopia and primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1966;62:1038-43.
82. Leske MC, Rosenthal J. Epidemiologic aspects of open-angle glaucoma. *Am J Epidemiol* 1979;109:250-72.
83. Mastropasqua L, Lobefalo L, Mancini A, Ciancaglini M, Palma S. Prevalence of myopia in open angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 1992;2:33-5.
84. Nomura H, Ando F, Niino N, Shimokata H, Miyake Y. The relationship between intraocular pressure and refractive error adjusting for age and central corneal thickness. *Ophthalmic Physiol Opt* 2004;24:41-5.
85. Tomlinson A, Phillips CI. Applanation tension and axial length of the eyeball. *Br J Ophthalmol* 1970;54:548-53.
86. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 12. Baseline risk factors for sustained loss of visual field and visual acuity in patients with advanced glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2002;134:499-512.
87. Posner A, Schlossman A. The clinical course of glaucoma; a review of 474 cases from private practice. *Am J Ophthalmol* 1948;31:915-34.
88. Becker B. The genetic problem of chronic simple glaucoma. *Ann Ophthalmol* 1971;3:351-4.
89. Sveinsson K. Glaucoma and heredity in Iceland. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1959;37:191-8.
90. Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1640-5.
91. Leske MC, Nemesure B, He Q, Wu SY, Fielding Hejtmancik J, Hennis A. Patterns of open-angle glaucoma in the Barbados Family Study. *Ophthalmology* 2001;108:1015-22.
92. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Family history and risk of primary open angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol* 1994;112:69-73.
93. Paterson G. Studies on siblings of patients with both angle-closure and chronic simple glaucoma. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1961;81:561-76.
94. Morissette J, Cote G, Anciau JL, et al. A common gene for juvenile and adult-onset primary open-angle glaucomas confined on chromosome 1q. *Am J Hum Genet* 1995;56:1431-42.
95. Wiggs JL. Genetic etiologies of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2007;125:30-7.
96. Armaly MF. Genetic determination of cup/disc ratio of the optic nerve. *Arch Ophthalmol* 1967;78:35-43.
97. Lin HC, Chien CW, Hu CC, Ho JD. Comparison of comorbid conditions between open-angle glaucoma patients and a control cohort: a case-control study. *Ophthalmology* 2010;117:2088-95.
98. Richler M, Werner EB, Thomas D. Risk factors for progression of visual field defects in medically treated patients with glaucoma. *Can J Ophthalmol* 1982;17:245-8.

99. Lee AJ, Rohtchina E, Wang JJ, Healey PR, Mitchell P. Open-angle glaucoma and systemic thyroid disease in an older population: The Blue Mountains Eye Study. *Eye (Lond)* 2004;18:600-8.
100. Motosko SP, Jones JK. Is there an association between hypothyroidism and open-angle glaucoma in an elderly population? An epidemiologic study. *Ophthalmology* 2008;115:1581-4.
101. Harris A, Rechtman E, Siesky B, Jonescu-Cuyppers C, McCranor L, Garzosi HJ. The role of optic nerve blood flow in the pathogenesis of glaucoma. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18:345-53, v.
102. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, Morbio R, Varotto A. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology* 2000;107:1287-93.
103. Wang JJ, Mitchell P, Smith W. Is there an association between migraine headache and open-angle glaucoma? Findings from the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1997;104:1714-9.
104. Onen SH, Mouriaux F, Berramdane L, Dascotte JC, Kulik JF, Rouland JF. High prevalence of sleep-disordered breathing in patients with primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:638-41.
105. Reddy VN. Dynamics of transport systems in the eye. Friedenwald Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979;18:1000-18.
106. Brubaker RF. Goldmann's equation and clinical measures of aqueous dynamics. *Exp Eye Res* 2004;78:633-7.
107. Brubaker RF, Nagataki S, Townsend DJ, Burns RR, Higgins RG, Wentworth W. The effect of age on aqueous humor formation in man. *Ophthalmology* 1981;88:283-8.
108. McLaren JW, Brubaker RF. A scanning ocular spectrofluorophotometer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:1285-93.
109. Toris CB, Koepsell SA, Yablonski ME, Camras CB. Aqueous humor dynamics in ocular hypertensive patients. *J Glaucoma* 2002;11:253-8.
110. Phelps CD, Armaly MF. Measurement of episcleral venous pressure. *Am J Ophthalmol* 1978;85:35-42.
111. Zeimer RC, Gieser DK, Wilensky JT, Noth JM, Mori MM, Odunukwe EE. A practical venomanometer. Measurement of episcleral venous pressure and assessment of the normal range. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1447-9.
112. Airaksinen PJ, Alanko HI. Effect of retinal nerve fibre loss on the optic nerve head configuration in early glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1983;220:193-6.
113. Quigley HA, Addicks EM. Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol* 1981;99:137-43.
114. Quigley HA, Coleman AL, Dorman-Pease ME. Larger optic nerve heads have more nerve fibers in normal monkey eyes. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1441-3.
115. Varma R, Tielsch JM, Quigley HA, et al. Race-, age-, gender-, and refractive error-related differences in the normal optic disc. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1068-76.
116. Phelps CD. Effect of myopia on prognosis in treated primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1982;93:622-8.
117. Quigley HA, Hohman RM, Addicks EM, Massof RW, Green WR. Morphologic changes in the lamina cribrosa correlated with neural loss in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1983;95:673-91.

118. Trivino A, Ramirez JM, Salazar JJ, Ramirez AI, Garcia-Sanchez J. Immunohistochemical study of human optic nerve head astroglia. *Vision Res* 1996;36:2015-28.
119. Brubaker RF. Delayed functional loss in glaucoma. LII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 1996;121:473-83.
120. Hayreh SS. Pathogenesis of visual field defects. Role of the ciliary circulation. *Br J Ophthalmol* 1970;54:289-311.
121. Hayreh SS. Blood supply and vascular disorders of the optic nerve. *An Inst Barraquer* 1963;4:7-109.
122. Salazar JJ, Ramírez AI, Hoz R, Rojas B, Gallego BI, García Martín ES, Triviño A, Ramírez JM. Anatomofisiología del nervio óptico: glioarquitectura y vascularización. In: García Sánchez J, Honrubia López FM, García Feijóo J, Pablo Júlvez L, ed. *Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de ángulo abierto*. Madrid: LXXXIX Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología; 2013.
123. Flammer J, Orgul S, Costa VP, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2002;21:359-93.
124. Nishimura K, Riva CE, Harino S, Reinach P, Cranstoun SD, Mita S. Effects of endothelin-1 on optic nerve head blood flow in cats. *J Ocul Pharmacol Ther* 1996;12:75-83.
125. Emre M, Orgul S, Haufschild T, Shaw SG, Flammer J. Increased plasma endothelin-1 levels in patients with progressive open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2005;89:60-3.
126. Cellini M, Possati GL, Profazio V, Sbrocca M, Caramazza N, Caramazza R. Color Doppler imaging and plasma levels of endothelin-1 in low-tension glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 1997;11-3.
127. Henry E, Newby DE, Webb DJ, Hadoke PW, O'Brien CJ. Altered endothelin-1 vasoreactivity in patients with untreated normal-pressure glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2528-32.
128. Costa VP, Harris A, Anderson D, et al. Ocular perfusion pressure in glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2014;92:e252-66.
129. Morcillo Guardiola M, Villegas Pérez MP, Miralles Imperial J. Perfusión del nervio óptico. In: García Sánchez J, Honrubia López FM, García Feijóo J, Pablo Júlvez L, ed. *Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de ángulo abierto*. Madrid: LXXXIX Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología; 2013.
130. Nicolela MT, Walman BE, Buckley AR, Drance SM. Ocular hypertension and primary open-angle glaucoma: a comparative study of their retrobulbar blood flow velocity. *J Glaucoma* 1996;5:308-10.
131. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2008;115:85-93.
132. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Dong L, Yang Z. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 2007;114:1965-72.
133. Nemesure B, Honkanen R, Hennis A, Wu SY, Leske MC. Incident open-angle glaucoma and intraocular pressure. *Ophthalmology* 2007;114:1810-5.
134. Cioffi GA. Three common assumptions about ocular blood flow and glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2001;45 Suppl 3:S325-31; discussion S32-4.
135. Hayreh SS. Factors influencing blood flow in the optic nerve head. *J Glaucoma* 1997;6:412-25.
136. Harris A, Jonescu-Cuyppers C, Martin B, Kagemann L, Zalish M, Garzosi HJ. Simultaneous management of blood flow and IOP in glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:336-41.

137. Greenfield DS, Liebmann JM, Ritch R, Krupin T. Visual field and intraocular pressure asymmetry in the low-pressure glaucoma treatment study. *Ophthalmology* 2007;114:460-5.
138. Costa VP, Arcieri ES, Harris A. Blood pressure and glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2009;93:1276-82.
139. Caprioli J, Coleman AL. Blood pressure, perfusion pressure, and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2010;149:704-12.
140. Bill A. Blood circulation and fluid dynamics in the eye. *Physiol Rev* 1975;55:383-417.
141. Riva CE, Grunwald JE, Petrig BL. Autoregulation of human retinal blood flow. An investigation with laser Doppler velocimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:1706-12.
142. Chiba N, Omodaka K, Yokoyama Y, et al. Association between optic nerve blood flow and objective examinations in glaucoma patients with generalized enlargement disc type. *Clin Ophthalmol* 2011;5:1549-56.
143. de Oliveira AP, Kasahara N. Correlation between ocular perfusion pressure fluctuation and glaucoma severity. *Int Ophthalmol* 2015;35:187-92.
144. Fuchsjaeger-Mayrl G, Wally B, Georgopoulos M, et al. Ocular blood flow and systemic blood pressure in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:834-9.
145. Gherghel D, Orgul S, Gugleta K, Gekkieva M, Flammer J. Relationship between ocular perfusion pressure and retrobulbar blood flow in patients with glaucoma with progressive damage. *Am J Ophthalmol* 2000;130:597-605.
146. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281-357.
147. Leydhecker W, Akiyama K, Neumann HG. [Intraocular pressure in normal human eyes]. *Klin Monbl Augenheilkd Augenarztl Fortbild* 1958;133:662-70.
148. Lee AJ, Rohtchina E, Mitchell P. Intraocular pressure asymmetry and undiagnosed open-angle glaucoma in an older population. *Am J Ophthalmol* 2004;137:380-2.
149. Hiller R, Podgor MJ, Sperduto RD, Wilson PW, Chew EY, D'Agostino RB. High intraocular pressure and survival: the Framingham Studies. *Am J Ophthalmol* 1999;128:440-5.
150. Tuck MW, Crick RP. The projected increase in glaucoma due to an ageing population. *Ophthalmic Physiol Opt* 2003;23:175-9.
151. Dielemans I, de Jong PT, Stolk R, Vingerling JR, Grobbee DE, Hofman A. Primary open-angle glaucoma, intraocular pressure, and diabetes mellitus in the general elderly population. The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1996;103:1271-5.
152. Leske MC, Connell AM, Wu SY, Hyman L, Schachat AP. Distribution of intraocular pressure. The Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1051-7.
153. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1090-5.
154. Wilensky JT, Gieser DK, Dietsche ML, Mori MT, Zeimer R. Individual variability in the diurnal intraocular pressure curve. *Ophthalmology* 1993;100:940-4.
155. Bhorade AM, Gordon MO, Wilson B, Weinreb RN, Kass MA. Variability of intraocular pressure measurements in observation participants in the ocular hypertension treatment study. *Ophthalmology* 2009;116:717-24.

156. Klein BE, Klein R. Intraocular pressure and cardiovascular risk variables. *Arch Ophthalmol* 1981;99:837-9.
157. Klein BE, Klein R, Knudtson MD. Intraocular pressure and systemic blood pressure: longitudinal perspective: the Beaver Dam Eye Study. *Br J Ophthalmol* 2005;89:284-7.
158. Yoshida M, Ishikawa M, Kokaze A, et al. Association of life-style with intraocular pressure in middle-aged and older Japanese residents. *Jpn J Ophthalmol* 2003;47:191-8.
159. Anderson DR, Grant WM. The influence of position on intraocular pressure. *Invest Ophthalmol* 1973;12:204-12.
160. Kothe AC. The effect of posture on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in normal and glaucomatous eyes. *Surv Ophthalmol* 1994;38 Suppl:S191-7.
161. Evans DW, Harris A, Garrett M, Chung HS, Kagemann L. Glaucoma patients demonstrate faulty autoregulation of ocular blood flow during posture change. *Br J Ophthalmol* 1999;83:809-13.
162. Weitzman ED, Henkind P, Leitman M, Hellman L. Correlative 24-hour relationships between intraocular pressure and plasma cortisol in normal subjects and patients with glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1975;59:566-72.
163. Dalton K. Influence of menstruation on glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1967;51:692-5.
164. Phillips CI, Gore SM. Ocular hypotensive effect of late pregnancy with and without high blood pressure. *Br J Ophthalmol* 1985;69:117-9.
165. Qureshi IA, Xi XR, Wu XD. Intraocular pressure trends in pregnancy and in the third trimester hypertensive patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:816-9.
166. Pelit A, Altan-Yaycioglu R, Akova YA. Effect of corneal thickness on intraocular pressure measurements with the Pascal dynamic contour, Canon TX-10 non-contact and Goldmann applanation tonometers in healthy subjects. *Clin Exp Optom* 2009;92:14-8.
167. Babalola OE, Kehinde AV, Iloegbunam AC, Akinbinu T, Moghalu C, Onuoha I. A comparison of the Goldmann applanation and non-contact (Keeler Pulsair EasyEye) tonometers and the effect of central corneal thickness in indigenous African eyes. *Ophthalmic Physiol Opt* 2009;29:182-8.
168. Grieshaber MC, Schoetzau A, Zawinka C, Flammer J, Orgul S. Effect of central corneal thickness on dynamic contour tonometry and Goldmann applanation tonometry in primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2007;125:740-4.
169. Kohlhaas M, Boehm AG, Spoerl E, Pursten A, Grein HJ, Pillunat LE. Effect of central corneal thickness, corneal curvature, and axial length on applanation tonometry. *Arch Ophthalmol* 2006;124:471-6.
170. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol* 2000;44:367-408.
171. Whitacre MM, Stein R. Sources of error with use of Goldmann-type tonometers. *Surv Ophthalmol* 1993;38:1-30.
172. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:701-13; discussion 829-30.
173. La Rosa FA, Gross RL, Orengo-Nania S. Central corneal thickness of Caucasians and African Americans in glaucomatous and nonglaucomatous populations. *Arch Ophthalmol* 2001;119:23-7.

174. Landers J, Goldberg I, Graham SL. Analysis of risk factors that may be associated with progression from ocular hypertension to primary open angle glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol* 2002;30:242-7.
175. Gros-Otero J, Arruabarrena-Sanchez C, Teus M. [Central corneal thickness in a healthy Spanish population]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2011;86:73-6.
176. Drance SM. Glaucoma: a look beyond intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 1997;123:817-9.
177. Zangwill LM, Weinreb RN, Berry CC, et al. Racial differences in optic disc topography: baseline results from the confocal scanning laser ophthalmoscopy ancillary study to the ocular hypertension treatment study. *Arch Ophthalmol* 2004;122:22-8.
178. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:1151-8.
179. Jonas JB, Schmidt AM, Muller-Bergh JA, Schlotzer-Schrehardt UM, Naumann GO. Human optic nerve fiber count and optic disc size. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2012-8.
180. Dandona L, Quigley HA, Brown AE, Enger C. Quantitative regional structure of the normal human lamina cribrosa. A racial comparison. *Arch Ophthalmol* 1990;108:393-8.
181. Jonas JB, Fernandez MC, Sturmer J. Pattern of glaucomatous neuroretinal rim loss. *Ophthalmology* 1993;100:63-8.
182. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc morphometry in chronic primary open-angle glaucoma. II. Correlation of the intrapapillary morphometric data to visual field indices. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988;226:531-8.
183. Jonas JB, Fernandez MC. Shape of the neuroretinal rim and position of the central retinal vessels in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1994;78:99-102.
184. Kitazawa Y, Shirato S, Yamamoto T. Optic disc hemorrhage in low-tension glaucoma. *Ophthalmology* 1986;93:853-7.
185. Quigley HA, Miller NR, George T. Clinical evaluation of nerve fiber layer atrophy as an indicator of glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol* 1980;98:1564-71.
186. Airaksinen PJ, Drance SM, Douglas GR, Mawson DK, Nieminen H. Diffuse and localized nerve fiber loss in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1984;98:566-71.
187. Jonas JB, Fernandez MC, Naumann GO. Parapapillary atrophy and retinal vessel diameter in nonglaucomatous optic nerve damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:2942-7.
188. Weijland A, Fankhauser F, Bebie H, Flammer J. *Automated Perimetry-Visual Field Digest*. CH-Köniz: Haag-Streit AG; 2004.
189. Fankhauser F. BH. Threshold fluctuations, interpolations and spatial resolution in perimetry. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 1979:295-309.
190. Schwartz B NP. Probability maps for evaluating automated visual fields. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 1985:39-48.
191. Katz J, Sommer A, Gaasterland DE, Anderson DR. Comparison of analytic algorithms for detecting glaucomatous visual field loss. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1684-9.
192. Caprioli J. Automated perimetry in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1991;111:235-9.
193. Katz J, Tielsch JM, Quigley HA, Sommer A. Automated perimetry detects visual field loss before manual Goldmann perimetry. *Ophthalmology* 1995;102:21-6.
194. Bengtsson B, Olsson J, Heijl A, Rootzen H. A new generation of algorithms for computerized threshold perimetry, SITA. *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75:368-75.

195. Bengtsson B, Heijl A, Olsson J. Evaluation of a new threshold visual field strategy, SITA, in normal subjects. Swedish Interactive Thresholding Algorithm. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76:165-9.
196. González de la Rosa M BA, Morales J, Sponsel WE. TOP Perimetry: a theoretical evaluation. *Vision Res (Suppl)* 1996;36:88-.
197. González de la Rosa M MA, Sanchez M, Mesa C, Cordovés L, Losada MJ. Accuracy of the Tendency Oriented Perimetry (TOP) in the Octopus 1-2-3 perimeter. Amsterdam: Kugler Publications; 1997.
198. González de la Rosa M LM, Serrano M, Morales J. G1-Tendency Oriented Perimetry (TOP): Introduction and comparison with G1-Standard Bracketing. Amsterdam: Kugler Publications; 1999.
199. Gonzales de la Rosa M, Morales J, Dannheim F, et al. Multicenter evaluation of tendency-oriented perimetry (TOP) using the G1 grid. *Eur J Ophthalmol* 2003;13:32-41.
200. Mills RP, Budenz DL, Lee PP, et al. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease. *Am J Ophthalmol* 2006;141:24-30.
201. Hodapp E, Parrish RK, Andersson DR. Clinical decisions in glaucoma. St Louis: CV Mosby Company; 1993.
202. Brusini P, Filacorda S. Enhanced Glaucoma Staging System (GSS 2) for classifying functional damage in glaucoma. *J Glaucoma* 2006;15:40-6.
203. Ng M, Sample PA, Pascual JP, et al. Comparison of visual field severity classification systems for glaucoma. *J Glaucoma* 2012;21:551-61.
204. Rohrschneider K, Burk RO, Kruse FE, Volcker HE. Reproducibility of the optic nerve head topography with a new laser tomographic scanning device. *Ophthalmology* 1994;101:1044-9.
205. Janknecht P, Funk J. Optic nerve head analyser and Heidelberg retina tomograph: accuracy and reproducibility of topographic measurements in a model eye and in volunteers. *Br J Ophthalmol* 1994;78:760-8.
206. Garway-Heath DF, Poinoosawmy D, Wollstein G, et al. Inter- and intraobserver variation in the analysis of optic disc images: comparison of the Heidelberg retina tomograph and computer assisted planimetry. *Br J Ophthalmol* 1999;83:664-9.
207. Iester M, Broadway DC, Mikelberg FS, Drance SM. A comparison of healthy, ocular hypertensive, and glaucomatous optic disc topographic parameters. *J Glaucoma* 1997;6:363-70.
208. Tan JC, Garway-Heath DF, Hitchings RA. Variability across the optic nerve head in scanning laser tomography. *Br J Ophthalmol* 2003;87:557-9.
209. Swindale NV, Stjepanovic G, Chin A, Mikelberg FS. Automated analysis of normal and glaucomatous optic nerve head topography images. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1730-42.
210. Ferreras A, Pajarin AB, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, Honrubia FM. Diagnostic ability of Heidelberg Retina Tomograph 3 classifications: glaucoma probability score versus Moorfields regression analysis. *Ophthalmology* 2007;114:1981-7.
211. Zangwill LM, Weinreb RN, Berry CC, et al. The confocal scanning laser ophthalmoscopy ancillary study to the ocular hypertension treatment study: study design and baseline factors. *Am J Ophthalmol* 2004;137:219-27.
212. Hatch WV, Trope GE, Buys YM, Macken P, Etchells EE, Flanagan JG. Agreement in assessing glaucomatous discs in a clinical teaching setting with stereoscopic disc photographs, planimetry, and laser scanning tomography. *J Glaucoma* 1999;8:99-104.

213. Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, Brezinski ME. Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. *Neoplasia* 2000;2:9-25.
214. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, et al. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1995;102:217-29.
215. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, et al. Optical coherence tomography of macular holes. *Ophthalmology* 1995;102:748-56.
216. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, et al. Optical coherence tomography of central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1995;120:65-74.
217. Schuman JS, Hee MR, Arya AV, et al. Optical coherence tomography: a new tool for glaucoma diagnosis. *Curr Opin Ophthalmol* 1995;6:89-95.
218. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, et al. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1996;103:1889-98.
219. Carpineto P, Ciancaglini M, Zuppari E, Falconio G, Doronzo E, Mastropasqua L. Reliability of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2003;110:190-5.
220. Paunescu LA, Schuman JS, Price LL, et al. Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using StratusOCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1716-24.
221. Blumenthal EZ, Williams JM, Weinreb RN, Girkin CA, Berry CC, Zangwill LM. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements by use of optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2000;107:2278-82.
222. Pieroth L, Schuman JS, Hertzmark E, et al. Evaluation of focal defects of the nerve fiber layer using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1999;106:570-9.
223. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Tannenbaum DP, Law SK, Caprioli J. Identifying early glaucoma with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2004;137:228-35.
224. Guedes V, Schuman JS, Hertzmark E, et al. Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous human eyes. *Ophthalmology* 2003;110:177-89.
225. El Beltagi TA, Bowd C, Boden C, et al. Retinal nerve fiber layer thickness measured with optical coherence tomography is related to visual function in glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2003;110:2185-91.
226. Moreno-Montanes J, Alvarez-Vidal A, Sainz Gomez C, Rodriguez Conde R. [Retinal nerve fiber layer thickness in glaucomatous eyes. A comparative study between OCT and visual field]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2002;77:435-41.
227. Mok KH, Lee VW, So KF. Retinal nerve fiber layer measurement by optical coherence tomography in glaucoma suspects with short-wavelength perimetry abnormalities. *J Glaucoma* 2003;12:45-9.
228. Morgan JE, Waldock A, Jeffery G, Cowey A. Retinal nerve fibre layer polarimetry: histological and clinical comparison. *Br J Ophthalmol* 1998;82:684-90.
229. Weinreb RN, Dreher AW, Coleman A, Quigley H, Shaw B, Reiter K. Histopathologic validation of Fourier-ellipsometry measurements of retinal nerve fiber layer thickness. *Arch Ophthalmol* 1990;108:557-60.
230. Dreher AW RK. Scanning laser polarimetry of the retinal nerve layer. . *Proc SPIE* 1992;1746:34-41.

231. Zhou Q, Weinreb RN. Individualized compensation of anterior segment birefringence during scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:2221-8.
232. García-Sánchez J GFJ, Arias A, Castillo A, Benitez del Castillo JM, Cuiña R. . Accuracy of the GDx system for the diagnosis of glaucoma In: *Ophthalmol Vis Sci* ;39 (ARVO abstract):. Fort Lauderdale; 1998.
233. Stodtmeister R, Oppitz T, Spoerl E, Haustein M, Boehm AG. Contact lens dynamometry: the influence of age. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:6620-4.
234. Gonzalez de la Rosa M G-HM, Sigut J, Alayon S, Radcliffe N, Mendez-Hernandez C, García-Feijoo J, Fuertes-Lazaro I, Perez-Olivan S, Ferreras A. Measuring hemoglobin levels in the optic nerve head: comparisons with other structural and functional parameters of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:482-9.
235. Galassi F, Sodi A, Ucci F, Renieri G, Pieri B, Baccini M. Ocular hemodynamics and glaucoma prognosis: a color Doppler imaging study. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1711-5.
236. Zeitz O, Galambos P, Wagenfeld L, et al. Glaucoma progression is associated with decreased blood flow velocities in the short posterior ciliary artery. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1245-8.
237. Satilmis M, Orgul S, Doubler B, Flammer J. Rate of progression of glaucoma correlates with retrobulbar circulation and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 2003;135:664-9.
238. Polak K, Luksch A, Berisha F, Fuchsjaeger-Mayrl G, Dallinger S, Schmetterer L. Altered nitric oxide system in patients with open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2007;125:494-8.
239. Fekete GT, Pasquale LR. Retinal blood flow response to posture change in glaucoma patients compared with healthy subjects. *Ophthalmology* 2008;115:246-52.
240. Garhofer G, Zawinka C, Resch H, Huemer KH, Schmetterer L, Dorner GT. Response of retinal vessel diameters to flicker stimulation in patients with early open angle glaucoma. *J Glaucoma* 2004;13:340-4.
241. Kaiser HJ, Flammer J, Graf T, Stumpf D. Systemic blood pressure in glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993;31:677-80.
242. Schmetterer L, Garhofer G. How can blood flow be measured? *Surv Ophthalmol* 2007;52 Suppl 2:S134-8.
243. Hayreh SS. Evaluation of optic nerve head circulation: review of the methods used. *J Glaucoma* 1997;6:319-30.
244. Dekker PW, Robert YC, Kanngiesser H, Pirani P, Entenmann B. Principles of contact lens tonometry. *Int Ophthalmol* 1998;22:105-11.
245. Schwartz B. Circulatory defects of the optic disk and retina in ocular hypertension and high pressure open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1994;38 Suppl:S23-34.
246. Hayreh SS, Walker WM. Fluorescent fundus photography in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1967;63:982-9.
247. Riva C, Ross B, Benedek GB. Laser Doppler measurements of blood flow in capillary tubes and retinal arteries. *Invest Ophthalmol* 1972;11:936-44.
248. Fekete GT. Laser Doppler instrumentation for the measurement of retinal blood flow: theory and practice. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 2006;171-84.
249. Riva CE, Falsini B. Functional laser Doppler flowmetry of the optic nerve: physiological aspects and clinical applications. *Prog Brain Res* 2008;173:149-63.
250. Riva CE, Petrig B. Blue field entoptic phenomenon and blood velocity in the retinal capillaries. *J Opt Soc Am* 1980;70:1234-8.

251. Munch K, Vilser W, Senff I. [Adaptive algorithm for automatic measurement of retinal vascular diameter]. *Biomed Tech (Berl)* 1995;40:322-5.
252. Flammer J, Kaiser H, Haufschild T. Susac syndrome: a vasospastic disorder? *Eur J Ophthalmol* 2001;11:175-9.
253. Gasser P, Orgul S, Dubler B, Bucheli B, Flammer J. Relation between blood flow velocities in the ophthalmic artery and in nailfold capillaries. *Br J Ophthalmol* 1999;83:505.
254. Mahler F, Saner H, Wurbel H, Flammer J. Local cooling test for clinical capillaroscopy in Raynaud's phenomenon, unstable angina, and vasospastic visual disorders. *Vasa* 1989;18:201-4.
255. Gasser P, Muller P, Mauli D, Staubli C. Evaluation of reflex cold provocation by laser Doppler flowmetry in clinically healthy subjects with a history of cold hands. *Angiology* 1992;43:389-94.
256. Wang L, Fortune B, Cull G, McElwain KM, Cioffi GA. Microspheres method for ocular blood flow measurement in rats: size and dose optimization. *Exp Eye Res* 2007;84:108-17.
257. Silver DM, Farrell RA, Langham ME, O'Brien V, Schilder P. Estimation of pulsatile ocular blood flow from intraocular pressure. *Acta Ophthalmol Suppl* 1989;191:25-9.
258. Schmidt KG, von Ruckmann A, Pillunat LE. Topical carbonic anhydrase inhibition increases ocular pulse amplitude in high tension primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1998;82:758-62.
259. Fontana L, Poinoosawmy D, Bunce CV, O'Brien C, Hitchings RA. Pulsatile ocular blood flow investigation in asymmetric normal tension glaucoma and normal subjects. *Br J Ophthalmol* 1998;82:731-6.
260. Trew DR, Smith SE. Postural studies in pulsatile ocular blood flow: II. Chronic open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1991;75:71-5.
261. Findl O, Rainer G, Dallinger S, et al. Assessment of optic disk blood flow in patients with open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2000;130:589-96.
262. Kerr J, Nelson P, O'Brien C. A comparison of ocular blood flow in untreated primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 1998;126:42-51.
263. Hitchings RA, Spaeth GL. Fluorescein angiography in chronic simple and low-tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1977;61:126-32.
264. Yamazaki S, Inoue Y, Yoshikawa K. Peripapillary fluorescein angiographic findings in primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1996;80:812-7.
265. Tanaka Y. Color-fluorescein relationship in glaucomatous optic nerve damage. *Jpn J Ophthalmol* 1995;39:180-6.
266. Arnold AC. Fluorescein angiographic characteristics of the optic disc in ischemic and glaucomatous optic neuropathy. *Curr Opin Ophthalmol* 1995;6:30-5.
267. Sugiyama T, Araie M, Riva CE, Schmetterer L, Orgul S. Use of laser speckle flowgraphy in ocular blood flow research. *Acta Ophthalmol* 2010;88:723-9.
268. Hamard P, Hamard H, Dufaux J, Quesnot S. Optic nerve head blood flow using a laser Doppler velocimeter and haemorheology in primary open angle glaucoma and normal pressure glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1994;78:449-53.
269. Michelson G, Langhans MJ, Groh MJ. Perfusion of the juxtapapillary retina and the neuroretinal rim area in primary open angle glaucoma. *J Glaucoma* 1996;5:91-8.
270. Michelson G, Langhans MJ, Harazny J, Dichtl A. Visual field defect and perfusion of the juxtapapillary retina and the neuroretinal rim area in primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236:80-5.

271. Harju M, Vesti E. Blood flow of the optic nerve head and peripapillary retina in exfoliation syndrome with unilateral glaucoma or ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239:271-7.
272. Hayashi N, Tomita G, Kitazawa Y. Optic Disc Blood Flow Measured by Scanning Laser-Doppler Flowmetry Using a New Analysis Program. *Jpn J Ophthalmol* 2000;44:573-4.
273. Ciancaglini M, Carpineto P, Costagliola C, Matropasqua L. Perfusion of the optic nerve head and visual field damage in glaucomatous patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239:549-55.
274. Hollo G, van den Berg TJ, Greve EL. Scanning laser Doppler flowmetry in glaucoma. *Int Ophthalmol* 1996;20:63-70.
275. Hollo G. Scanning laser Doppler flowmeter study of retinal and optic disk blood flow in glaucomatous patients. *Am J Ophthalmol* 1997;123:859-60.
276. Sponsel WE, DePaul KL, Kaufman PL. Correlation of visual function and retinal leukocyte velocity in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1990;109:49-54.
277. Sugiyama T, Schwartz B, Takamoto T, Azuma I. Evaluation of the circulation in the retina, peripapillary choroid and optic disk in normal-tension glaucoma. *Ophthalmic Res* 2000;32:79-86.
278. Galassi F, Nuzzaci G, Sodi A, Casi P, Vielmo A. Color Doppler imaging in evaluation of optic nerve blood supply in normal and glaucomatous subjects. *Int Ophthalmol* 1992;16:273-6.
279. Tribble JR, Sergott RC, Spaeth GL, et al. Trabeculectomy is associated with retrobulbar hemodynamic changes. A color Doppler analysis. *Ophthalmology* 1994;101:340-51.
280. Rankin SJ, Walman BE, Buckley AR, Drance SM. Color Doppler imaging and spectral analysis of the optic nerve vasculature in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1995;119:685-93.
281. Kaiser HJ, Schoetzau A, Stumpf D, Flammer J. Blood-flow velocities of the extraocular vessels in patients with high-tension and normal-tension primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1997;123:320-7.
282. Cheng CY, Liu CJ, Chiou HJ, Chou JC, Hsu WM, Liu JH. Color Doppler imaging study of retrobulbar hemodynamics in chronic angle-closure glaucoma. *Ophthalmology* 2001;108:1445-51.
283. Drance SM, Douglas GR, Wijsman K, Schulzer M, Britton RJ. Response of blood flow to warm and cold in normal and low-tension glaucoma patients. *Am J Ophthalmol* 1988;105:35-9.
284. Laing RA, Cohen AJ, Friedman E. Photographic measurements of retinal blood oxygen saturation: falling saturation rabbit experiments. *Invest Ophthalmol* 1975;14:606-10.
285. Delori FC. Noninvasive technique for oximetry of blood in retinal vessels. *Appl Opt* 1988;27:1113-25.
286. de Kock JP, Tarassenko L, Glynn CJ, Hill AR. Reflectance pulse oximetry measurements from the retinal fundus. *IEEE Trans Biomed Eng* 1993;40:817-23.
287. Beach JM, Schwenzer KJ, Srinivas S, Kim D, Tiedeman JS. Oximetry of retinal vessels by dual-wavelength imaging: calibration and influence of pigmentation. *J Appl Physiol* 1999;86:748-58.
288. Crittin M, Schmidt H, Riva CE. Hemoglobin oxygen saturation (So₂) in the human ocular fundus measured by reflectance oximetry: preliminary data in retinal veins. *Klin Monbl Augenheilkd* 2002;219:289-91.
289. Hardarson SH, Gottfredsdottir MS, Halldorsson GH, et al. Glaucoma filtration surgery and retinal oxygen saturation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:5247-50.

290. Schweitzer D, Hammer M, Kraft J, Thamm E, Konigsdorffer E, Strobel J. In vivo measurement of the oxygen saturation of retinal vessels in healthy volunteers. *IEEE Trans Biomed Eng* 1999;46:1454-65.
291. Yoneya S, Saito T, Nishiyama Y, et al. Retinal oxygen saturation levels in patients with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2002;109:1521-6.
292. Khoobehi B, Beach JM, Kawano H. Hyperspectral imaging for measurement of oxygen saturation in the optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1464-72.
293. Denniss J, Echendu D, Henson DB, Artes PH. Discus: investigating subjective judgment of optic disc damage. *Optom Vis Sci* 2011;88:E93-101.
294. Siesky B, Harris A, Cantor LB, et al. A comparative study of the effects of brinzolamide and dorzolamide on retinal oxygen saturation and ocular microcirculation in patients with primary open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2008;92:500-4.
295. Traustason S, Hardarson SH, Gottfredsdottir MS, et al. Dorzolamide-timolol combination and retinal vessel oxygen saturation in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 2009;93:1064-7.
296. Denniss J, Schiessl I, Nourrit V, Fenerty CH, Gautam R, Henson DB. Relationships between visual field sensitivity and spectral absorption properties of the neuroretinal rim in glaucoma by multispectral imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:8732-8.
297. Selbach MJ, Wonka F, Hoper J, Funk RH. Effects of elevated intraocular pressure on haemoglobin oxygenation in the rabbit optic nerve head: a microendoscopical study. *Exp Eye Res* 1999;69:301-9.
298. Michelson G, Scibor M. Intravascular oxygen saturation in retinal vessels in normal subjects and open-angle glaucoma subjects. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:289-95.
299. Stefansson E, Jensen PK, Eysteinnsson T, et al. Optic nerve oxygen tension in pigs and the effect of carbonic anhydrase inhibitors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2756-61.
300. Jia Y, Wei E, Wang X, et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology* 2014;121:1322-32.
301. Jia Y, Morrison JC, Tokayer J, et al. Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood flow. *Biomed Opt Express* 2012;3:3127-37.
302. Pedersen DB, Stefansson E, Kiilgaard JF, et al. Optic nerve pH and PO₂: the effects of carbonic anhydrase inhibition, and metabolic and respiratory acidosis. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:475-80.
303. Preece SJ, Claridge E. Monte Carlo modelling of the spectral reflectance of the human eye. *Phys Med Biol* 2002;47:2863-77.
304. Hammer M, Schweitzer D, Thamm E, Kolb A. Non-invasive measurement of the concentration of melanin, xanthophyll, and hemoglobin in single fundus layers in vivo by fundus reflectometry. *Int Ophthalmol* 2001;23:279-89.
305. Sebag J, Feke GT, Delori FC, Weiter JJ. Anterior optic nerve blood flow in experimental optic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:1415-22.
306. Crittin M, Riva CE. Functional imaging of the human papilla and peripapillary region based on flicker-induced reflectance changes. *Neurosci Lett* 2004;360:141-4.
307. Gonzalez de la Rosa M. In: 7º Congreso de la Sociedad Española de Glaucoma. Alicante. ; 2012.
308. Mendez-Hernandez C, Garcia-Feijoo J, Arribas-Pardo P, et al. Reproducibility of Optic Nerve Head Hemoglobin Measures. *J Glaucoma* 2014.

309. Cvenkel B, Kontestabile AS. Correlation between nerve fibre layer thickness measured with spectral domain OCT and visual field in patients with different stages of glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:575-84.
310. Medina E. Estimación de la cantidad de hemoglobina en la cabeza del nervio óptico mediante el uso de imágenes en color y tomografía de coherencia óptica. La Laguna: Universidad de La Laguna; 2015.
311. Rayward O. Estudio de correlación entre función retiniana determinada con perimetría (Octopus TG1) y pruebas objetivas en medición de capa de fibras nerviosas (tomografía de coherencia óptica) y cabeza del nervio óptico (tomografía de láser barrido HRT). Tesis Doctoral. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2012.
312. Sánchez-Pulgarín M. Estudio de correlación entre la capa de fibras nerviosas peripapilar y macular y el campo visual en pacientes con glaucoma. Tesis Doctoral. Madrid: Universidad Complutense de Madrid.; 2013.
313. Cerda J, Cifuentes L. [Using ROC curves in clinical investigation: theoretical and practical issues]. *Rev Chilena Infectol* 2012;29:138-41.
314. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983;148:839-43.
315. Pena-Betancor C, Gonzalez-Hernandez M, Fumero-Batista F, et al. Estimation of the relative amount of hemoglobin in the cup and neuro-retinal rim using stereoscopic color fundus images. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015.
316. Andersson S, Heijl A, Bengtsson B. Optic disc classification by the Heidelberg Retina Tomograph and by physicians with varying experience of glaucoma. *Eye (Lond)* 2011;25:1401-7.
317. Wollstein G, Kagemann L, Bilonick RA, et al. Retinal nerve fibre layer and visual function loss in glaucoma: the tipping point. *Br J Ophthalmol* 2012;96:47-52.
318. Ferreras A, Pablo LE, Pajarin AB, Larrosa JM, Polo V, Pueyo V. Diagnostic ability of the Heidelberg Retina Tomograph 3 for glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2008;145:354-9.
319. Medina-Mesa E, Gonzalez-Hernandez M, Sigut J, et al. Estimating the Amount of Hemoglobin in the Neuroretinal Rim Using Color Images and OCT. *Curr Eye Res* 2015:1-8.
320. Turpin A, Sampson GP, McKendrick AM. Combining ganglion cell topology and data of patients with glaucoma to determine a structure-function map. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:3249-56.
321. Leung CK, Ye C, Weinreb RN, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography a study on diagnostic agreement with Heidelberg Retinal Tomograph. *Ophthalmology* 2010;117:267-74.
322. Garway-Heath DF, Rudnicka AR, Lowe T, Foster PJ, Fitzke FW, Hitchings RA. Measurement of optic disc size: equivalence of methods to correct for ocular magnification. *Br J Ophthalmol* 1998;82:643-9.
323. Lisboa R, Leite MT, Zangwill LM, Tafreshi A, Weinreb RN, Medeiros FA. Diagnosing preperimetric glaucoma with spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2012;119:2261-9.
324. Mendez-Hernández C, Asorey A, Perucho L, Rodríguez-Una I. Medida de la concentración de hemoglobina papilar. Efecto de la catarata, factores vasculares y hemoglobina en sangre. In: 90º Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. Bilbao; 2014.

325. Reus NJ, Lemij HG. Relationships between standard automated perimetry, HRT confocal scanning laser ophthalmoscopy, and GDx VCC scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4182-8.
326. Zangwill LM, Bowd C, Berry CC, et al. Discriminating between normal and glaucomatous eyes using the Heidelberg Retina Tomograph, GDx Nerve Fiber Analyzer, and Optical Coherence Tomograph. *Arch Ophthalmol* 2001;119:985-93.
327. Ramdas WD, Wolfs RC, Hofman A, de Jong PT, Vingerling JR, Jansonius NM. Ocular perfusion pressure and the incidence of glaucoma: real effect or artifact? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:6875-81.
328. Topouzis F, Founti P. Weighing in ocular perfusion pressure in managing glaucoma. *Open Ophthalmol J* 2009;3:43-5.
329. Hayreh SS. Role of nocturnal arterial hypotension in the development of ocular manifestations of systemic arterial hypertension. *Curr Opin Ophthalmol* 1999;10:474-82.
330. Schmidl D, Werkmeister R, Garhofer G, Schmetterer L. [Ocular perfusion pressure and its relevance for glaucoma]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2015;232:141-6.
331. Schmidl D, Garhofer G, Schmetterer L. The complex interaction between ocular perfusion pressure and ocular blood flow - relevance for glaucoma. *Exp Eye Res* 2011;93:141-55.
332. Méndez. Análisis morfológico y funcional de la capa de fibras nerviosas en glaucoma. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2006.
333. Birch MK ODN, Scott A, Wishart PK. Delphi Perimetry. In: United Kingdom Glaucoma Group Meeting. London; 1993.
334. Wegner A ZG, Obermaier M, Mertz M. Visual field evaluation using artificial neural networks. In: XII International Perimetric Society Meeting. Würzburg; 1996.
335. Fabre K, Michiels I, Zeyen T. The sensitivity and specificity of TOP, FDP and GDX in screening for early glaucoma. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 2000;275:17-23.
336. Asman P, Heijl A. Glaucoma Hemifield Test. Automated visual field evaluation. *Arch Ophthalmol* 1992;110:812-9.
337. Morales J, Weitzman ML, Gonzalez de la Rosa M. Comparison between Tendency-Oriented Perimetry (TOP) and octopus threshold perimetry. *Ophthalmology* 2000;107:134-42.
338. Gonzalez de la Rosa M, Gonzalez-Hernandez M, Lozano Lopez V, Perera Sanz D. Topographical spatial summation in glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2007;17:538-44.
339. Yang B, Ye C, Yu M, Liu S, Lam DS, Leung CK. Optic disc imaging with spectral-domain optical coherence tomography: variability and agreement study with Heidelberg retinal tomograph. *Ophthalmology* 2012;119:1852-7.
340. Iester M, Mikelberg FS, Courtright P, et al. Interobserver variability of optic disk variables measured by confocal scanning laser tomography. *Am J Ophthalmol* 2001;132:57-62.
341. Michelson G, Chrastek, R, Hothorn, T, Mardin, C, Lausen, B. Definición automática del margen de la papila del nervio óptico. In: Iester M, Garway-Heath D, Lemij H, ed. Análisis de la cabeza del nervio óptico y de las fibras nerviosas retinianas. Savonna, Italia: European Glaucoma Society; 2005:87-90.
342. Iester M, Swindale NV, Mikelberg FS. Sector-based analysis of optic nerve head shape parameters and visual field indices in healthy and glaucomatous eyes. *J Glaucoma* 1997;6:370-6.

343. Sato S, Hirooka K, Baba T, Shiraga F. Comparison of optic nerve head parameters using Heidelberg retinal tomography 3 and spectral-domain optical coherence tomography. *Clin Experiment Ophthalmol* 2012.
344. Januschkowski K, Blumenstock G, Rayford CE, 2nd, Bartz-Schmidt KU, Schiefer U, Ziemssen F. [Stereometric parameters of the optic disc. Comparison between a simultaneous non-mydratic stereoscopic fundus camera (KOWA WX 3D) and the Heidelberg scanning laser ophthalmoscope (HRT III)]. *Ophthalmologe* 2011;108:957-62.
345. Gardiner SK, Johnson CA, Cioffi GA. Evaluation of the structure-function relationship in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:3712-7.
346. Reis AS, Artes PH, Belliveau AC, et al. Rates of change in the visual field and optic disc in patients with distinct patterns of glaucomatous optic disc damage. *Ophthalmology* 2012;119:294-303.
347. Shpak AA, Sevostyanova MK, Ogorodnikova SN, Shormaz IN. Comparison of measurement error of Cirrus HD-OCT and Heidelberg Retina Tomograph 3 in patients with early glaucomatous visual field defect. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:271-7.
348. Shak AA, Malakhanova MK, Shormaz IN. [Evaluation of stereometric parameters of optic disc and nerve fiber layer using HRT III. Report 1: reproducibility and intraobserver variability coefficients]. *Vestn Oftalmol* 2011;127:40-3.
349. Oddone F, Centofanti M, Iester M, et al. Sector-based analysis with the Heidelberg Retinal Tomograph 3 across disc sizes and glaucoma stages: a multicenter study. *Ophthalmology* 2009;116:1106-11 e1-3.
350. Iester M, Mikelberg FS, Swindale NV, Drance SM. ROC analysis of Heidelberg Retina Tomograph optic disc shape measures in glaucoma. *Can J Ophthalmol* 1997;32:382-8.
351. Iester M, Mikelberg FS, Courtright P, Drance SM. Correlation between the visual field indices and Heidelberg retina tomograph parameters. *J Glaucoma* 1997;6:78-82.
352. Pablo LE, Ferreras A, Fogagnolo P, Figus M, Pajarin AB. Optic nerve head changes in early glaucoma: a comparison between stereophotography and Heidelberg retina tomography. *Eye (Lond)* 2010;24:123-30.
353. Leung CK, Choi N, Weinreb RN, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: pattern of RNFL defects in glaucoma. *Ophthalmology* 2010;117:2337-44.
354. Bambo MP, Garcia-Martin E, Perez-Olivan S, et al. Diagnostic ability of a new method for measuring haemoglobin levels in the optic nerve head in multiple sclerosis patients. *Br J Ophthalmol* 2013;97:1543-8.
355. Rodriguez Una I, Mendez Hernandez CD, Saenz-Frances F, Garcia Feijoo J. Correlating cup-to-disc ratios measured by HRT-III, SD-OCT and the new color imaging Laguna ONhE procedure. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2014.
356. Broadway DC, Nicolela MT, Drance SM. Optic disk appearances in primary open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1999;43 Suppl 1:S223-43.
357. Reis AS, Sharpe GP, Yang H, Nicolela MT, Burgoyne CF, Chauhan BC. Optic disc margin anatomy in patients with glaucoma and normal controls with spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2012;119:738-47.
358. Chauhan BC, O'Leary N, Almobarak FA, et al. Enhanced detection of open-angle glaucoma with an anatomically accurate optical coherence tomography-derived neuroretinal rim parameter. *Ophthalmology* 2013;120:535-43.
359. Dill DB, Costill DL. Calculation of percentage changes in volumes of blood, plasma, and red cells in dehydration. *J Appl Physiol* 1974;37:247-8.

360. McGlynn MM, Ehrlich JR, Marlow ED, et al. Association of blood and ocular perfusion pressure with structural glaucomatous progression by flicker chronoscopy. *Br J Ophthalmol* 2013;97:1569-73.
361. Topouzis F, Wilson MR, Harris A, et al. Association of open-angle glaucoma with perfusion pressure status in the Thessaloniki Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2013;155:843-51.
362. Iester M, Mikelberg FS, Drance SM. The effect of optic disc size on diagnostic precision with the Heidelberg retina tomograph. *Ophthalmology* 1997;104:545-8.
363. Bathija R, Zangwill L, Berry CC, Sample PA, Weinreb RN. Detection of early glaucomatous structural damage with confocal scanning laser tomography. *J Glaucoma* 1998;7:121-7.
364. Coops A, Henson DB, Kwartz AJ, Artes PH. Automated analysis of heidelberg retina tomograph optic disc images by glaucoma probability score. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:5348-55.
365. Ferreras A, Pablo LE, Garway-Heath DF, Fogagnolo P, Garcia-Feijoo J. Mapping standard automated perimetry to the peripapillary retinal nerve fiber layer in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:3018-25.
366. Gonzalez De La Rosa M, Gonzalez Hernandez M, Aguilar Estevez J, Abreu Reyes A, Pareja Rios A. [Topographic classification of glaucomatous visual fields]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2002;77:87-94.
367. Hood DC, Kardon RH. A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage. *Prog Retin Eye Res* 2007;26:688-710.
368. Garway-Heath DF, Holder GE, Fitzke FW, Hitchings RA. Relationship between electrophysiological, psychophysical, and anatomical measurements in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:2213-20.
369. Kanamori A, Naka M, Nagai-Kusuhara A, Yamada Y, Nakamura M, Negi A. Regional relationship between retinal nerve fiber layer thickness and corresponding visual field sensitivity in glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol* 2008;126:1500-6.
370. Garway-Heath DF, Poinoosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology* 2000;107:1809-15.
371. Strouthidis NG, Vinciotti V, Tucker AJ, Gardiner SK, Crabb DP, Garway-Heath DF. Structure and function in glaucoma: The relationship between a functional visual field map and an anatomic retinal map. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:5356-62.
372. Sihota R, Sony P, Gupta V, Dada T, Singh R. Diagnostic capability of optical coherence tomography in evaluating the degree of glaucomatous retinal nerve fiber damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2006-10.
373. Shutt HK, Boyd TA, Salter AB. The relationship of visual fields, optic disc appearances and age in non-glaucomatous and glaucomatous eyes. *Can J Ophthalmol* 1967;2:83-90.
374. Douglas GR, Drance SM, Schulzer M. A correlation of fields and discs in open angle glaucoma. *Can J Ophthalmol* 1974;9:391-8.
375. Sommer A, Katz J, Quigley HA, et al. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* 1991;109:77-83.
376. Quigley HA, Katz J, Derick RJ, Gilbert D, Sommer A. An evaluation of optic disc and nerve fiber layer examinations in monitoring progression of early glaucoma damage. *Ophthalmology* 1992;99:19-28.
377. Sommer A, Pollack I, Maumenee AE. Optic disc parameters and onset of glaucomatous field loss. I. Methods and progressive changes in disc morphology. *Arch Ophthalmol* 1979;97:1444-8.

378. Kuang TM, Zhang C, Zangwill LM, Weinreb RN, Medeiros FA. Estimating Lead Time Gained by Optical Coherence Tomography in Detecting Glaucoma before Development of Visual Field Defects. *Ophthalmology* 2015;122:2002-9.
379. Klamann MK, Grunert A, Maier AK, Gonnermann J, Jousen AM, Huber KK. Comparison of functional and morphological diagnostics in glaucoma patients and healthy subjects. *Ophthalmic Res* 2013;49:192-8.
380. Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: a variability and diagnostic performance study. *Ophthalmology* 2009;116:1257-63, 63 e1-2.
381. Takagishi M, Hirooka K, Baba T, Mizote M, Shiraga F. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness measurements using time domain and spectral domain optical coherence tomography, and visual field sensitivity. *J Glaucoma* 2011;20:383-7.
382. Lan YW, Henson DB, Kwartz AJ. The correlation between optic nerve head topographic measurements, peripapillary nerve fibre layer thickness, and visual field indices in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1135-41.
383. Cvenkel B, Sket Kontestabile A. Correlation between nerve fibre layer thickness measured with spectral domain OCT and visual field in patients with different stages of glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:575-84.
384. Kaushik S, Pandav SS, Ichhpujani P, Gupta A. Correlation of Frequency-doubling Perimetry With Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Optic Disc Size in Ocular Hypertensives and Glaucoma Suspects. *J Glaucoma* 2010.
385. Zhong Y, Chen L, Cheng Y, Huang P. Correlation between blue-on-yellow perimetry and scanning laser polarimetry with variable corneal compensation measurements in primary open-angle glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2009;53:574-9.
386. Yalvac IS, Altunsoy M, Cansever S, Satana B, Eksioglu U, Duman S. The correlation between visual field defects and focal nerve fiber layer thickness measured with optical coherence tomography in the evaluation of glaucoma. *J Glaucoma* 2009;18:53-61.
387. Kawano J, Tomidokoro A, Mayama C, Kunimatsu S, Tomita G, Araie M. Correlation between hemifield visual field damage and corresponding parapapillary atrophy in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2006;142:40-5.
388. Danesh-Meyer HV, Ku JY, Papchenko TL, Jayasundera T, Hsiang JC, Gamble GD. Regional correlation of structure and function in glaucoma, using the Disc Damage Likelihood Scale, Heidelberg Retina Tomograph, and visual fields. *Ophthalmology* 2006;113:603-11.
389. Hood DC, Anderson SC, Wall M, Kardon RH. Structure versus function in glaucoma: an application of a linear model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:3662-8.
390. Leite MT, Zangwill LM, Weinreb RN, Rao HL, Alencar LM, Medeiros FA. Structure-function relationships using the Cirrus spectral domain optical coherence tomograph and standard automated perimetry. *J Glaucoma* 2012;21:49-54.
391. Leung CK, Chong KK, Chan WM, et al. Comparative study of retinal nerve fiber layer measurement by StratusOCT and GDx VCC, II: structure/function regression analysis in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:3702-11.
392. Cho JW, Sung KR, Lee S, et al. Relationship between visual field sensitivity and macular ganglion cell complex thickness as measured by spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:6401-7.
393. Bowd C, Zangwill LM, Medeiros FA, et al. Structure-function relationships using confocal scanning laser ophthalmoscopy, optical coherence tomography, and scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2889-95.

394. Soliman MA, Van Den Berg TJ, Ismaeil AA, De Jong LA, De Smet MD. Retinal nerve fiber layer analysis: relationship between optical coherence tomography and red-free photography. *Am J Ophthalmol* 2002;133:187-95.
395. Niessen AG, Van Den Berg TJ, Langerhorst CT, Greve EL. Retinal nerve fiber layer assessment by scanning laser polarimetry and standardized photography. *Am J Ophthalmol* 1996;121:484-93.
396. Mok KH, Lee VW, So KF. Retinal nerve fiber loss pattern in high-tension glaucoma by optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2003;12:255-9.
397. Tamaki Y, Nagahara M, Araie M, Tomita K, Sandoh S, Tomidokoro A. Topical latanoprost and optic nerve head and retinal circulation in humans. *J Ocul Pharmacol Ther* 2001;17:403-11.
398. Makimoto Y, Sugiyama T, Kojima S, Azuma I. Long-term effect of topically applied isopropyl unoprostone on microcirculation in the human ocular fundus. *Jpn J Ophthalmol* 2002;46:31-5.
399. Tamaki Y, Araie M, Tomita K, Nagahara M. Effect of topical betaxolol on tissue circulation in the human optic nerve head. *J Ocul Pharmacol Ther* 1999;15:313-21.
400. Tamaki Y, Araie M, Muta K. Effect of topical dorzolamide on tissue circulation in the rabbit optic nerve head. *Jpn J Ophthalmol* 1999;43:386-91.
401. Ohguro I, Ohguro H. The effects of a fixed combination of 0.5% timolol and 1% dorzolamide on optic nerve head blood circulation. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012;28:392-6.
402. Costa VP, Harris A, Stefansson E, et al. The effects of antiglaucoma and systemic medications on ocular blood flow. *Prog Retin Eye Res* 2003;22:769-805.
403. Mayama C, Araie M. Effects of antiglaucoma drugs on blood flow of optic nerve heads and related structures. *Jpn J Ophthalmol* 2013;57:133-49.
404. Hart WM, Jr., Becker B. The onset and evolution of glaucomatous visual field defects. *Ophthalmology* 1982;89:268-79.
405. Mikelberg FS, Drance SM. The mode of progression of visual field defects in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1984;98:443-5.
406. Park SB, Sung KR, Kang SY, Kim KR, Kook MS. Comparison of glaucoma diagnostic Capabilities of Cirrus HD and Stratus optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1603-9.
407. Sehi M, Grewal DS, Sheets CW, Greenfield DS. Diagnostic ability of Fourier-domain vs time-domain optical coherence tomography for glaucoma detection. *Am J Ophthalmol* 2009;148:597-605.
408. Moreno-Montanes J, Olmo N, Alvarez A, Garcia N, Zarranz-Ventura J. Cirrus high-definition optical coherence tomography compared with Stratus optical coherence tomography in glaucoma diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:335-43.
409. Healey PR, Lee AJ, Aung T, Wong TY, Mitchell P. Diagnostic accuracy of the Heidelberg Retina Tomograph for glaucoma a population-based assessment. *Ophthalmology* 2010;117:1667-73.
410. Bozkurt B, Irkec M, Arslan U. Diagnostic accuracy of Heidelberg Retina Tomograph III classifications in a Turkish primary open-angle glaucoma population. *Acta Ophthalmol* 2010;88:125-30.
411. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Weinreb RN. Comparison of the GDx VCC scanning laser polarimeter, HRT II confocal scanning laser ophthalmoscope, and stratus OCT optical coherence tomograph for the detection of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2004;122:827-37.

412. Muñoz-Negrete FJ RG, Díaz-Llopis M. Tomografía de Coherencia Óptica. . In: Oftalmología SEd, ed. LXXXVII Ponencia Oficial SEO; 2011:637-41.
413. Moreno-Montanes J, Anton A, Garcia N, Olmo N, Morilla A, Fallon M. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness values using Stratus Optical Coherence Tomography and Heidelberg Retina Tomograph-III. *J Glaucoma* 2009;18:528-34.
414. Medeiros FA, Ng D, Zangwill LM, Sample PA, Bowd C, Weinreb RN. The effects of study design and spectrum bias on the evaluation of diagnostic accuracy of confocal scanning laser ophthalmoscopy in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:214-22.
415. Leske MC. Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings. *Curr Opin Ophthalmol* 2009;20:73-8.
416. Shin J, Lee JW, Choi BS, et al. The circadian changes of intraocular pressure and ocular perfusion pressure after tafluprost compared with travoprost in normal tension glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014;30:803-9.
417. Choi J, Lee JR, Lee Y, et al. Relationship between 24-hour mean ocular perfusion pressure fluctuation and rate of paracentral visual field progression in normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:6150-7.
418. Quaranta L, Katsanos A, Russo A, Riva I. 24-hour intraocular pressure and ocular perfusion pressure in glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2013;58:26-41.
419. Ramdas WD, Wolfs RC, Hofman A, de Jong PT, Vingerling JR, Jansonius NM. Author response: incident open-angle glaucoma and ocular perfusion pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:150-1.
420. Leske MC, Wu SY, Nemesure B, Hennis A. Incident open-angle glaucoma and ocular perfusion pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:7943.
421. Shiose Y, Kawase Y. A new approach to stratified normal intraocular pressure in a general population. *Am J Ophthalmol* 1986;101:714-21.
422. Nomura H, Shimokata H, Ando F, Miyake Y, Kuzuya F. Age-related changes in intraocular pressure in a large Japanese population: a cross-sectional and longitudinal study. *Ophthalmology* 1999;106:2016-22.
423. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995;25:305-13.
424. Franklin SS, Gustin Wt, Wong ND, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:308-15.
425. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995;102:205-10.
426. Memarzadeh F, Ying-Lai M, Chung J, Azen SP, Varma R. Blood pressure, perfusion pressure, and open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:2872-7.
427. Medina FM, Rodrigues FK, Filho Pde T, Matsuo T, Vasconcellos JP, Costa VP. Reproducibility of water drinking test performed at different times of the day. *Arq Bras Oftalmol* 2009;72:283-90.
428. Harris A, Kagemann L, Ehrlich R, Rospigliosi C, Moore D, Siesky B. Measuring and interpreting ocular blood flow and metabolism in glaucoma. *Can J Ophthalmol* 2008;43:328-36.

ANEXOS

❑ ANEXO 1



Hospital Clínico San Carlos



Hospital Clínico San Carlos
Servicio de Oftalmología
Unidad de Glaucoma

Estudio Clínico: “Rentabilidad diagnóstica del análisis colorimétrico papilar y correlación con tomografía de coherencia óptica de dominio espectral y tomografía láser confocal en glaucoma e hipertensión ocular”

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.

Estimado Paciente:

Este folleto le facilitará información importante acerca de este estudio. Le pedimos que lea detenidamente la información y que pregunte a su médico si hay algo que no está claro o si tiene alguna pregunta.

Se le propone participar en un estudio promovido por el Departamento de Glaucoma del Servicio de Oftalmología del HCSC. El investigador principal del estudio es el Prof. J. García Feijoo.

Este estudio ha sido diseñado y desarrollado en el marco de la Beca FIS (Fondo de Investigaciones Sanitarias, España) EXP: PI/09/90933 (2010-2013): Medida topográfica de la perfusión del nervio óptico y aplicación al estudio del glaucoma. PI09/90933.

Introducción.

Las características clínicas del grupo de pacientes en los que usted está incluido se definen como ojos con patología oftalmológica en el momento actual (hipertensión ocular o glaucoma).

En este momento en el Hospital Clínico San Carlos se está realizando un estudio para evaluar la correlación entre el campo visual, varias pruebas estructurales de estudio de glaucoma y la medida de la cantidad de hemoglobina en la papila del nervio óptico.

El objetivo del presente estudio es evaluar la correspondencia entre los datos obtenidos a partir de las pruebas anteriormente mencionadas. Así mismo, se pretende

establecer la habilidad de la medida de la hemoglobina en el nervio óptico para diagnosticar el glaucoma.

Un oftalmólogo examinará sus ojos y determinará si usted puede participar en el Estudio. Este examen consta de una evaluación completa del estado de sus ojos. Si usted reúne las condiciones necesarias para participar en el Estudio podrá ser incluido. Si es así se le realizarán las pruebas el mismo día que acuda a la cita que usted tiene en el servicio de Oftalmología u otro.

Posibles riesgos y molestias.

No se le realizará ningún procedimiento quirúrgico o técnica invasiva en su caso. Usted realizará unas pruebas que habitualmente se realizan en las consultas de oftalmología.

Beneficios.

Uno de los beneficios al participar en este Estudio, es contribuir al entendimiento más amplio de la actuación y rendimiento de las pruebas que utilizamos para el diagnóstico y seguimiento de patologías oftalmológicas como el glaucoma o la hipertensión ocular.

Condiciones de Participación.

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria y puede negarse a participar o puede retirarse de este estudio en cualquier momento sin tener que dar razón alguna por ello. En cualquier momento durante el estudio, si se detecta cualquier daño o su médico opina que necesita tratamiento médico o que debe retirarse del estudio se le informará debidamente y se procederá en el sentido más adecuado para su diagnóstico y tratamiento.

Aunque los datos serán almacenados y analizados por ordenador, se mantendrá una estricta confidencialidad en todo momento y su historial será anónimo de acuerdo con la Ley 15/99 de Protección de Datos de carácter personal. En caso de publicarse los resultados de este estudio, no se utilizará su nombre o sus datos personales.

Coordinador o Intermediario.

En caso de surgir algún interrogante acerca de esta investigación, su participación, o si ha sufrido un daño como consecuencia de este estudio, por favor sírvase contactar con los investigadores.

Ignacio Rodríguez Uña, Carmen Méndez Hernández o Julián García Feijoo.

Al número de teléfono 91 3303132.

❑ ANEXO 2



Hospital Clínico San Carlos



Hospital Clínico San Carlos
Servicio de Oftalmología
Unidad de Glaucoma

Estudio Clínico: “Rentabilidad diagnóstica del análisis colorimétrico papilar y correlación con tomografía de coherencia óptica de dominio espectral y tomografía láser confocal en glaucoma e hipertensión ocular”

INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE.

Estimado Participante:

Este folleto le facilitará información importante acerca de este estudio. Le pedimos que lea detenidamente la información y que pregunte a su médico si hay algo que no está claro o si tiene alguna pregunta.

Se le propone participar en un estudio promovido por el Departamento de Glaucoma del Servicio de Oftalmología del HCSC. El investigador principal del estudio es el Prof. J. García Feijoo.

Este estudio ha sido diseñado y desarrollado en el marco de la Beca FIS (Fondo de Investigaciones Sanitarias, España) EXP: PI/09/90933 (2010-2013): Medida topográfica de la perfusión del nervio óptico y aplicación al estudio del glaucoma. PI09/90933.

Introducción.

Las características clínicas del grupo de estudio en los que usted está incluido se definen por la ausencia de patología oftalmológica en el momento actual.

En este momento en el Hospital Clínico San Carlos se está realizando un estudio para evaluar la correlación entre el campo visual, varias pruebas estructurales de estudio de glaucoma y la medida de la cantidad de hemoglobina en la papila del nervio óptico.

El objetivo del presente estudio es evaluar la correspondencia entre los datos obtenidos a partir de las pruebas anteriormente mencionadas. Así mismo, se pretende

establecer la habilidad de la medida de la hemoglobina en el nervio óptico para diagnosticar el glaucoma.

Un oftalmólogo examinará sus ojos y determinará si usted puede participar en el Estudio. Este examen consta de una evaluación completa del estado de sus ojos. Si usted reúne las condiciones necesarias para participar en el Estudio podrá ser incluido. Si es así se le realizarán las pruebas el mismo día que acuda a la cita que usted tiene en el servicio de Oftalmología u otro.

Posibles riesgos y molestias.

No se le realizará ningún procedimiento quirúrgico o técnica invasiva en su caso. Usted realizará unas pruebas que habitualmente se realizan en las consultas de oftalmología.

Beneficios.

Uno de los beneficios al participar en este Estudio, es contribuir al entendimiento más amplio de la actuación y rendimiento de las pruebas que utilizamos para el diagnóstico y seguimiento de patologías oftalmológicas como el glaucoma o la hipertensión ocular.

Condiciones de Participación.

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria y puede negarse a participar o puede retirarse de este estudio en cualquier momento sin tener que dar razón alguna por ello. En cualquier momento durante el estudio, si se detecta cualquier daño o su médico opina que necesita tratamiento médico o que debe retirarse del estudio se le informará debidamente y se procederá en el sentido más adecuado para su diagnóstico y tratamiento.

Aunque los datos serán almacenados y analizados por ordenador, se mantendrá una estricta confidencialidad en todo momento y su historial será anónimo de acuerdo con la Ley 15/99 de Protección de Datos de carácter personal. En caso de publicarse los resultados de este estudio, no se utilizará su nombre o sus datos personales.

Coordinador o Intermediario.

En caso de surgir algún interrogante acerca de esta investigación, su participación, o si ha sufrido un daño como consecuencia de este estudio, por favor sírvase contactar con los investigadores.

Ignacio Rodríguez Uña, Carmen Méndez Hernández o Julián García Feijoo.

Al número de teléfono 91 3303132.

ANEXO 3



Hospital Clínico San Carlos



Hospital Clínico San Carlos
Servicio de Oftalmología
Unidad de Glaucoma

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: “Rentabilidad diagnóstica del análisis colorimétrico papilar y correlación con tomografía de coherencia óptica de dominio espectral y tomografía láser confocal en glaucoma e hipertensión ocular”

Yo
(nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado. He podido hacer preguntas sobre el estudio. He recibido suficiente información sobre el estudio

He hablado con:
(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos. Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Firma del participante:

Fecha:

Firma del Investigador:

Fecha:

Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología
Facultad de Medicina. **Universidad Complutense de Madrid**
Servicio de Oftalmología. **Hospital Clínico San Carlos de Madrid**
Madrid, 2016

